

# MR-basert perfusjonsanalyse; Metodiske aspekter og parametervalg

Kine Mari Bakke



Masteroppgave for graden  
Master i Fysikk

Gruppen for biofysikk og medisinsk fysikk  
Fysisk Institutt  
Universitetet i Oslo  
Mai 2012



## Forord

Denne masteroppgaven er utført på Intervensjonssenteret på Oslo universitetssykehus fra januar 2011 til mai 2012.

Jeg vil gjerne takke min veileder, Atle Bjørnerud, for all hjelp med oppgaven. Jeg vil også takke gjengen på kontoret for et hyggelig arbeidsmiljø og sterk kaffe.

Til slutt en takk til studiemiljøet på Biofysikk for godt sosialt samhold.

Oslo, Mai 2012

*Kine Mari Bakke*



# Sammendrag

Dynamic Susceptibility Contrast MRI(DSC-MRI) er en billeddiagnostisk teknikk innen MRI som har som mål å kunne kartlegge hemodynamiske parametre i hjernen. Det er ennå mange utfordringer tilknyttet til teknikken, spesielt dersom det ønskes absolutt kvantiserte verdier. Ett av problemene er knyttet til dekonvolusjonen som oppstår når signalet i vevet skal relateres til signalet i en tilførende arterie. Dette matematiske problemet kan tilnærmes ved matrisebaserte metoder eller fourierbaserte metoder. I begge tilfeller må det benyttes en regularisering for å unngå ødeleggende støy i den resulterende residualfunksjonen, som ligger til grunn for måling av blodstrøm. Mange forskjellige metoder har blitt introdusert for problemstillingen, men det finnes ingen fast standard. I denne oppgaven blir det undersøkt flere av disse metodene, blant annet de mest utbredte matrisebaserte metoder. Det blir spesielt lagt vekt på stabiliteten til metodene for varierende underliggende parametre i signalet. Dersom en matriseformalisme benyttes oppstår det i tillegg problemer ved tidsforskjell mellom ankomsttiden til kontrastmiddelet i vev og i arterie. Dette området er belyst i denne oppgaven, samt en validering av måter for å korrigere for dette. Regulariseringen av residualfunksjonen resulterer i en nedvekting av de høyeste frekvensene i signalet. Kravet om tidsoppløsningen i DSC-sekvensen er derfor studert og relatert til denne regulariseringsprosessen.

Disse problemstillingene er studert ved simuleringer og sjekket for validering i kliniske data i den grad det er mulig. Mange av funnene tyder på at dekonvolusjonsmetodene vil gi tilsvarende resultater, men at det kan være et poeng i å gå for enklere metoder, fremfor de mer teoretisk avanserte. Det er heller ikke funnet noen grunn til å benytte matrisemetoder fremfor fourierbaserte metoder.

Både simuleringer og nedsampling av kliniske data viser at høyest mulig tidsoppløsning i DSC ikke nødvendigvis er det beste. Mye av informasjonen som tas opp ved den høye tidsoppløsningen går tapt i regulariseringsprosessen. Det kan derfor være en mulighet å benytte en lavere tidsoppløsning til fordel for andre måter å forbedre billedkvaliteten på.



# Innholdsfortegnelse

<b>Sammendrag</b>	<b>iii</b>
<b>Forkortelser og begreper</b>	<b>6</b>
<b>1 Introduksjon</b>	<b>9</b>
<b>I Teori og Metode</b>	<b>11</b>
<b>2 Teori</b>	<b>13</b>
2.1 MR-teori . . . . .	13
2.1.1 Spinn og pressesering . . . . .	13
2.1.2 Netto-magnetisering . . . . .	13
2.1.3 Eksitering . . . . .	14
2.1.4 Relaksasjon . . . . .	14
2.1.5 Billeddannelse . . . . .	15
2.1.6 Kontrastmidler . . . . .	16
2.2 Perfusjonsavbildning . . . . .	17
2.2.1 Kontrastmiddel . . . . .	17
2.2.2 Signalkonvertering . . . . .	17
2.2.3 Tracer-kinetikk . . . . .	19
2.2.4 Beregning av perfusjonsparametre . . . . .	20
2.2.5 Forsinkelser . . . . .	21
2.2.6 Karakterisering av blodforsyning til hjernen for medisinsk bruk . . . .	21

2.2.7	Problemer for absolutt kvantifisering . . . . .	22
2.3	Dekonvolusjons-teori . . . . .	23
2.3.1	Konvolusjon . . . . .	23
2.3.2	Dekonvolusjon i fourierrommet . . . . .	24
2.3.3	Dekonvolusjon ved matriseformalisme . . . . .	29
2.3.4	Forsinkelser . . . . .	32
<b>3</b>	<b>Metode</b>	<b>35</b>
3.1	Simuleringer . . . . .	35
3.1.1	Generelt simuleringsoppsett . . . . .	35
3.1.2	Beregning av perfusjonsparametre . . . . .	36
3.1.3	Dekonvolusjon i fourierrommet . . . . .	37
3.1.4	Dekonvolusjon ved trunkering av singulærverdier . . . . .	38
3.1.5	Dekonvolusjon ved iterativ Tikhonov . . . . .	38
3.1.6	Forsinkelser . . . . .	39
3.1.7	Samplingskrav . . . . .	39
3.2	Validering i kliniske data . . . . .	40
3.2.1	Bildemateriale . . . . .	40
3.2.2	Signalkonvertering og dekonvolusjon . . . . .	40
3.2.3	Sammenligning av metoder . . . . .	42
3.2.4	Forsinkelser . . . . .	42
3.2.5	Korrelasjon med regulariseringsparameteren . . . . .	42
3.2.6	Samplingskrav . . . . .	43
<b>II</b>	<b>Resultater</b>	<b>45</b>
<b>4</b>	<b>Resultater</b>	<b>47</b>
4.1	Resultater fra simuleringer . . . . .	47
4.1.1	Sammenligning av variantene av dekonvolusjonsmetoder . . . . .	47
4.1.2	Sammenligning av metoder for endring i parameteroppsett . . . . .	48



4.1.3	Regularisering ved global trunkering av singulærverdier . . . . .	56
4.1.4	Forsinkelser . . . . .	57
4.1.5	Samplingskrav . . . . .	58
4.2	Resultater fra klinisk bildemateriale . . . . .	63
4.2.1	Sammenligning av metoder . . . . .	63
4.2.2	Forsinkelser . . . . .	64
4.2.3	Korrelasjon med $\sigma_{max}$ . . . . .	64
4.2.4	Nedsampling av tidsserier . . . . .	71
<b>III</b>	<b>Diskusjon og konklusjon</b>	<b>79</b>
<b>5</b>	<b>Diskusjon</b>	<b>81</b>
5.1	Den grunnleggende forskjellen i dekonvolusjonsmetodene . . . . .	81
5.1.1	Dekonvolusjon i fourierrommet . . . . .	82
5.1.2	Dekonvolusjon ved trunkering av singulærverdier . . . . .	82
5.1.3	Dekonvolusjon ved iterativ Tikhonov . . . . .	82
5.2	Stabiliteten til metodene for varierende simuleringsparametre . . . . .	84
5.2.1	MTT-problemet . . . . .	84
5.2.2	SNR-justert regularisering . . . . .	84
5.2.3	Korrelasjon med parametre i AIF . . . . .	85
5.2.4	Stabilitet for endring av TR . . . . .	86
5.2.5	Sammenligning av kliniske bildedata . . . . .	86
5.3	Forsinkelser . . . . .	86
5.4	CBV-beregninger - to metoder . . . . .	87
5.5	Samplingkravets forhold til regulariseringen . . . . .	88
<b>6</b>	<b>Konklusjon</b>	<b>91</b>
<b>A</b>		<b>93</b>
A.1	Utvidede resultater . . . . .	93
A.1.1	Simuleringer av repetisjonstid med endring av MTT og $\beta$ . . . . .	93
A.1.2	Metode sammenligning - studie 1 . . . . .	97
A.1.3	Nedsampling av tidsserier . . . . .	99
A.2	Matlab kode . . . . .	103
A.2.1	Simuleringer . . . . .	103
A.2.2	Kliniske kart . . . . .	109



# Forkortelser og betegnelser

AIF	Arterial Input Function
CBF	Cerebral Blood Flow
CBV	Cerebral Blood Volume
DSC	Dynamic Susceptibility Contrast
CT	Computerized Tomography
EPI	Echo Planar Imaging
- SE-EPI	Spin Echo - EPI
- GRE-EPI	Gradient Echo -EPI
FWHM	Full Width at Half Maximum
grunnsignal	Signalet før ankomst av kontrastmiddel
MR, MRI	Magnetic Resonance Imaging
MTT	Mean Transit Time
PET	Positron Emission Tomography
PVE	Partial Volum Effect
RF-puls	Radiofrekvent puls
ROI	Region Of Interest
SNR	Signal Noise Ratio
SVD	Singular Value Decomposition
TE	Ekkotid
TR	Repetisjonstid i dynamiske bildeserier



# Kapittel 1

## Introduksjon

Magnetic Resonance Imaging(MRI) er i dag en av de mest brukte metodene for medisinsk avbildning. Sammenlignet med andre avbildingsmodaliteter, som CT og PET, er det særlig fravær av ioniserende stråling som gjør metoden så attraktiv. I stedet brukes det magneter og radiofrekvent stråling for å magnetisere vevet i kroppen, og deretter oppta informasjonen om denne magnetiseringen. I MRI er det protonene i kroppen som blir magnetisert, størsteparten av disse finnes i vannet i kroppen. Dette medfører at det er bløtvevet som avgir signalet i en MR-undersøkelse, i motsetning til CT, hvor det er spesielt benstrukturen som avbildes. I MRI er det de ulike magnetiseringsegenskapene til vevet som gir kontrast i bildet. Dette åpner for mange muligheter til å manipulere bildene, for å differensiere mellom forskjellige typer vev.

Ett av ønskene innen medisinsk billedteknikk er en metode for å kunne beregne hemodynamiske parametre, spesielt i hjernen, hvor slik informasjon kan avdekke en rekke patologiske tilstander. Dette kan innebære gradering av hjernetumorer, kartlegging av områder med nedsatt blodfunksjon i forbindelse med slag, og tilstander med en globalt nedsatt blodstrøm til hjernen, som demens og depresjon[16]. Innen MR er den mest utbredte metoden Dynamic Susceptibility Contrast MRI (DSC-MRI). Metoden benytter seg av et injisert kontrastmiddel som forandrer magnetiseringsegenskapene til vevet ved gjennomstrømming. Dersom de dynamiske bildene skal relateres til hemodynamiske parametre, må MR-signalet relateres til kontrastmengden og en kinetikk-analyse må anvendes. Denne analysen vil ofte inkludere en dekonvolusjons-operasjon, som kan være kritisk for resultatet. I denne oppgaven er det denne dekonvolusjonsproblematikken som undersøkes.

For å ta opp MR-bilder med en tidsoppløsning hurtig nok til å kunne følge kontrastmiddelet gjennom blodårene, må det brukes en svært rask MR-sekvens. Sekvensen som brukes kalles Echo Planar Imaging(EPI) og er i stand til å ta multiple snitt med en samplingstid på 1-2sekunder. EPI-sekvenser er dessverre også forbundet med en del artefakter og mye støy i bildene. De dekonvolusjons-operasjoner som utføres som del av kinetikk-analysen i DSC-MRI er svært følsomme for støy, noe som gjør denne analysen grunnleggende ustabil. Regulariserings-prosedyrer er derfor kritisk for beregninger av hemodynamiske parametre. Dekonvolusjon kan primært foregå ved en fouriertransformasjon eller ved en matriseformulering. Uansett valg av metode må det anvendes en passende regularisering-prosedyre for å dempe støyen.

Innen DSC-MRI er det ennå ikke oppnådd det store målet, som er å kunne kartlegge absolutt kvantiserte parametre. For dette er det for mange problemer og usikkerheter

med metoden. En absolutt kvantisering ville åpnet for sammenligning på tvers av avbildningsmetoder og på tvers av pasienter. Dette ville muliggjort bruk av globale terskelverdier innen tumorgradering, slag og globalt nedsatt blodfunksjon. Selv om dette ennå ikke er oppnåelig, er det mange fordeler ved å kunne finne relative verdier for hemodynamiske parametre. En sammenligning av verdier innen samme undersøkelse kan vise malignt vev og anormaliteter i delområder av hjernen. Dersom det benyttes lik MR-protokoll og analyseringsmetode kan det også være grunnlag for å sammenligne relative verdier på tvers av undersøkelser. Dette er særlig nyttig for oppfølgingsstudier av pasienter.

Ettersom det er relative verdier som estimeres, er det ikke like viktig at en dekonvolusjonsmetode kan gjenskape de riktige underliggende verdiene. Et større poeng er at metoden må kunne skille mellom ulike verdier, og ikke minst være stabil for endringer av parametre. Denne oppgaven undersøker derfor stabiliteten og presisjonen til noen av de mulige metodene for dekonvolusjon.

Regulariseringsprosessen vil som oftest bestå i å begrense eller kutte de høyeste frekvensene i et signal. I DSC-MRI har ofte en høyest mulig samplingsfrekvens vært ønskelig. Det er derfor også gjort en undersøkelse på om det opptas unødvendig mye informasjon ved dette, ettersom mye av denne informasjonen forsvinner i regulariseringsprosessen. Tid er et nøkkelord innen MRI, og en lavere tidsoppløsning ville åpnet for å bedre billedkvaliteten på andre måter.

## **Mål for oppgaven**

### **Hovedmål:**

Evaluerer metoder for beregning av hemodynamiske parametre i DSC-MRI. Dette skal gjøres med simuleringer og kliniske bildedata.

### **Delmål:**

- Evaluerer presisjonen og stabiliteten til dekonvolusjonsmetoder. Dette skal gjøres ved å benytte både matrisebaserte og fourierbaserte metoder, samt forskjellige regulariseringsprosedyrer.
- Undersøke kravet om tidsoppløsning i DSC-sekvensen, og sjekke om regulariseringen har innvirkning på dette kravet.

Del I

# Teori og Metode





# Kapittel 2

## Teori

### 2.1 MR-teori

Magnetisk resonans er et fysisk fenomen som går ut på at det er mulig å eksitere partikler som har et magnetisk moment ved å bruke elektromagnetisk stråling. I nukleær magnetisk resonans(NMR) er det kjerner som studeres. Det er ikke alle kjerner som har magnetisk moment, for at dette skal være tilfelle må kjernen ha et odde antall protoner eller odde antall nøytroner. Hydrogenkjernen som bare består av ett proton er en slik kjerne, og dens hyppige forekomst i levende vev har gjort at det er denne kjernen som blir brukt i all klinisk NMR, som da går under navnet Magnetic Resonance Imaging(MRI). Den første delen om MR-teori er basert på referansene [8], [9] og [1].

Jeg vil her gå kjapt gjennom de grunnleggende betingelsene for MR. En mer utfyllende beskrivelse kan finnes i enhver introduksjonsbok.

#### 2.1.1 Spinn og pressesering

Det er kjent fra kvantemekanikken at en partikkel med spinn vil ha et magnetisk moment

$$\boldsymbol{\mu} = \gamma \boldsymbol{S} \quad (2.1.1)$$

der,  $\boldsymbol{\mu}$  er det magnetiske momentet,  $\gamma$  er den gyromagnetiske frekvensen og  $\boldsymbol{S}$  er spinnvektoren. Protonet har to spinn-egentilstander som kan okkuperes. Disse betegnes med spinn opp og spinn ned. I et konstant magnetfelt  $B_0$  rettet langs z-aksen vil dette svare til at spinnet retter seg enten parallelt eller antiparallelt med  $B_0$ -feltet. Siden dette er innenfor kvantemekanikkens domene kan ikke spinnet bestemmes skarpt, det er kun spinnets z-komponent  $S_z$  som kan bestemmes mens x- og y-komponenten er udefinerte. Det kan vises at forventningsverdiene til  $S_x$  og  $S_y$  følger en presseserende bevegelse, der  $\boldsymbol{S}$  vil pressesere rundt z-aksen med en frekvens  $\omega = \gamma B_0$ , som blir kalt Larmor-frekvensen.

#### 2.1.2 Netto-magnetisering

I en samling spinn vil alle innrette seg etter det ovennevnte prinsippet, men den presseserende bevegelsen vil ha tilfeldig fase. Resultatet av dette er at z-komponentene vil

summere seg for hver tilstand, mens x- og y-komponentene vil kansellere. Dersom like mange spinn var i begge tilstander ville også z-komponenten kansellere. Men siden dette er egentilstander med forskjellig energi

$$E = -\boldsymbol{\mu} \cdot \mathbf{B} = -\mu_z B_0 = -\gamma \hbar m_s B_0 = \pm \frac{1}{2} \gamma \hbar B_0 \quad (2.1.2)$$

vil det alltid være flere i tilstanden med den laveste energien. Denne overvekten er bestemt av Boltzmann-distribusjonen, og kan approksimeres til

$$M_z \approx \rho_0 \frac{\gamma^2 \hbar^2}{4kT} B_0 \quad (2.1.3)$$

der  $\rho_0$  er protontettheten per volumenhet,  $k$  er Boltzmannkonstanten og  $T$  er temperaturen.

### 2.1.3 Eksitering

For å få spinnene til å pressesere i x-y-planet brukes en RF-puls med samme frekvens som Larmor-frekvensen, som også tilsvarener energimengden  $\gamma \hbar B_0$  som skal til for å eksitere spinnene. Sett ifra et roterende koordinatsystem (med frekvensen  $\omega$ ) kan effekten av det oscillerende magnetfeltet i RF-pulsen ses isolert som et konstant statisk felt i transversalplanet. Innvirkningen dette feltet har er den samme presseserende bevegelsen som  $B_0$ , om den derfor bare virker en viss tid vil den vippe magnetiseringen bort fra z-aksen. Magnetiseringen vil i det stasjonære koordinatsystemet ha en oscillerende bevegelse. Dette oscillerende magnetfeltet kan registreres ved at det induserer en strøm i en spole, som er deteksjonsmetoden i MRI.

### 2.1.4 Relaksasjon

Etter eksitasjonen vil den transversale magnetiseringen begynne å minske. Denne prosessen er styrt av hovedsakelig to mekanismer for relaksasjon kalt  $T_1$  og  $T_2$ .

#### 2.1.4.1 $T_1$ -relaksasjon

$T_1$ -relaksasjon kalles også den longitudinelle relaksasjonen og er et mål på hvor fort  $\mathbf{M}$  retter seg opp parallelt med  $B_0$ -feltet. Dette skjer ved at de eksiterte protonene gir fra seg energi til omgivelsene og flipper tilbake til opprinnelig energitilstand. Longitudinell relaksasjon kan beskrives med ligningen

$$M_z(t) = M_z(0)(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}) \quad (2.1.4)$$

$t = 0$  er her tiden rett etter eksitering og  $T_1$  er en vevsavhengig konstant som styrer raten av relaksasjon.

#### 2.1.4.2 $T_2$ -relaksasjon

$T_2$ -relaksasjon, eller den transversale relaksasjonen er et mål på hvor fort magnetiseringen i transversalplanet forsvinner. Dette skjer på grunn av spinnets deeksitasjon, men i tillegg

kommer effekten av at spinnene går ut av fase, grunnet lokale forskjeller i magnetfeltet. Rett etter en eksitasjonspuls vil de derfor begynne å defase og føre til at transversalmagnetiseringen minsker. Denne defasingen kan beskrives av ligningen

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0)e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (2.1.5)$$

I tillegg til de lokale forskjellene i magnetfeltet vil det også være statiske inhomogeniteter på større spatsiell skala. Disse vil gi en enda hurtigere defasing av magnetiseringen. Denne relaksasjonen kalles  $T_2^*$  for å skille den fra standard  $T_2$ .

I de fleste MR-sekvenser er det de vevsavhengige relaksjonstidene som gir bildet kontrast.

### 2.1.5 Billeddannelse

For å lage et MR-bilde benyttes magnetfelt med gradienter for å holde orden på den spatielle informasjonen. Først brukes en gradient i z-retning mens RF-pulsen eksiterer spinnene som er i planet hvor gradienten har nullpunkt for å velge ut et passende snitt. Når dette er gjort trengs det en måte å vite hvor signalet kommer fra i x-y-planet. Dette kan gjøres ved å legge på gradienter i begge retninger. Det kan vises at magnetiseringen under disse gradientene blir som følger

$$M_{xy}(t) = \int \int \rho(\mathbf{r}) e^{-i\mathbf{k} \cdot \mathbf{r}} d\mathbf{r} \quad (2.1.6)$$

der  $\rho$  er spinn-tettheten,  $\mathbf{r}$  er posisjonsvektoren og  $\mathbf{k}$  er den romlige frekvensen. Denne frekvensen er avhengig av gradientene på følgende vis

$$k_{xy} = \gamma \int G_{xy}(t) dt \quad (2.1.7)$$

der  $G_{xy}$  er styrken på gradienten.  $k_{xy}$  kan ses på som en koordinat i k-rommet(fourier rommet). For å rekonstruere et bilde trengs det å samples nok informasjon til å fylle k-rommet. For tidsbegrensningens skyld er det vanlig å først benytte en gradient i y-retning for defasing, og en gradient i x-retning mens utlesingen foregår. På dette viset kan det samples en hel  $k_x$ -linje i k-rommet ved en eksitasjonspuls.

Denne refasingen av magnetiseringen lager det som i MRI kalles et ekko. Avhengig av metode for refasing er vil det enten være et gradient-ekko eller et spinn-ekko(dersom en RF-puls brukes). Den fundamentale forskjellen på disse metodene, er at en gradient ikke vil refase de statiske inhomogenitetene i  $B_0$ , og vil dermed være  $T_2^*$ -vektet, mens et spinn-ekko vil være  $T_2$ -vektet.

Hvis det ønskes en enda kjappere måte å fylle k-rommet på er Echo Planar Imaging(EPI) et alternativ. Denne sekvensen lager flere ekko per eksitasjonspuls og muliggjør dermed utlesing av flere  $k_x$ -linjer. Ved denne metoden er det mulig å lage et helt snitt per eksitasjonspuls, noe som kan være nødvendig ved dynamiske opptak. I en EPI-sekvens er det gradienter som brukes til refasing, og den vil derfor være  $T_2^*$ -vektet, men det kan også innføres  $T_2$ -vektning dersom en  $180^\circ$ -puls brukes før gradient-utlesning. Disse sekvensene kalles heholdsvi en GRE-EPI eller en SE-EPI.

### 2.1.6 Kontrastmidler

Noen ganger er det ønskelig å studere forskjellig type vev som har for lik karakteristikk til at det kan oppnås god kontrast med vanlige metoder. I slike tilfeller er det mulig å tilføre kontrastmidler. Dette er substanser med magnetiske egenskaper som har innflytelse på det lokale magnetfeltet. Kontrastmidler kan deles opp i flere grupper basert på magnetiske egenskaper, distribusjonen i kroppen, og om det har innvirkning på  $T_1$  eller  $T_2$ . Siden en kortere  $T_1$  automatisk gir en kortere  $T_2$ , vil de fleste riktignok ha en blanding av disse. Det er vanlig å skille mellom indre- og ytre-sfære effekter av et kontrastmiddel. Den ytre effekten er en nedgang i  $T_2$ , grunnet mer variasjon i det lokale magnetfeltet. Dette er en langtvirkende effekt som ikke krever nærkontakt med protonene. Den indre effekten er en nedgang i  $T_1$  på grunn av det fluktuerende magnetfeltet som oppstår av det magnetiske momentet til de ubundne elektronene. For at dette skal ha en virkning må det være kort avstand mellom kontrastmiddelet og protonene som skal relaksere.

## 2.2 Perfusjonsavbildning

Målet med perfusjonsavbildning er å skaffe informasjon om funksjonaliteten til vev ved å studere blodstrømningen gjennom det. For å beskrive dette brukes det parametre som blodstrømning (Cerebral Blood Flow, CBF), blodvolum (CBV) og gjennomsnittlig gjennomstrømningstid (Mean Transit Time, MTT). En av metodene som blir brukt er dynamisk susceptibilitets kontrast avbildning (DSC). Dette er en  $T_2/T_2^*$  vektet sekvens som baserer seg på signalnedgangen som kommer fra susceptibilitetseffekten av et tilført kontrastmiddel.

### 2.2.1 Kontrastmiddel

I DSC blir det brukt gadolinium chelater. Dette er molekyler som normalt vil føre til en sterk nedgang i  $T_1$ . Som nevnt i seksjon 2.1.6 må det være kort avstand mellom kontrastmiddelet og protonene for at denne effekten skal inntre. Det krever dermed et ekstravaskulært kontrastmiddel som kan trenge inn i vevet. I de fleste organer vil disse gadolinium chelatene være et slikt kontrastmiddel, men i hjernen vil derimot blod-hjernebarrieren stoppe diffusjonen ut av blodårene. Dermed blir gadolinium chelatene et intravaskulært kontrastmiddel i hjernen og den dominerende effekten vil bli den langtrevkende susceptibilitetseffekten. Ved passering av kontrastmiddelet vil det bli en minskning i  $T_2$  og det oppstår et signaltap. Dette signaltapet kan relateres til mengden av kontrastmiddel, som til slutt brukes til å beregne kvantiteter relatert til blodstrøm.

### 2.2.2 Signalkonvertering

For å beregne kontrastmengden i vevet må man relatere det til signalet i en  $T_2/T_2^*$ -vektet sekvens (teorien for de to vil være identisk). Den første antagelsen som må gjøres er at endringen i relaksiviteten er proporsjonal med mengden kontrastmiddel

$$C(t) = k\Delta R_2(t) \quad (2.2.1)$$

der  $C(t)$  er mengden av kontrastmiddel som funksjon av tid og  $k$  er en uvisst proporsjonalitetskonstant.  $\Delta R_2(t)$  er endringen i den transversale relaksasjonsraten og definert som

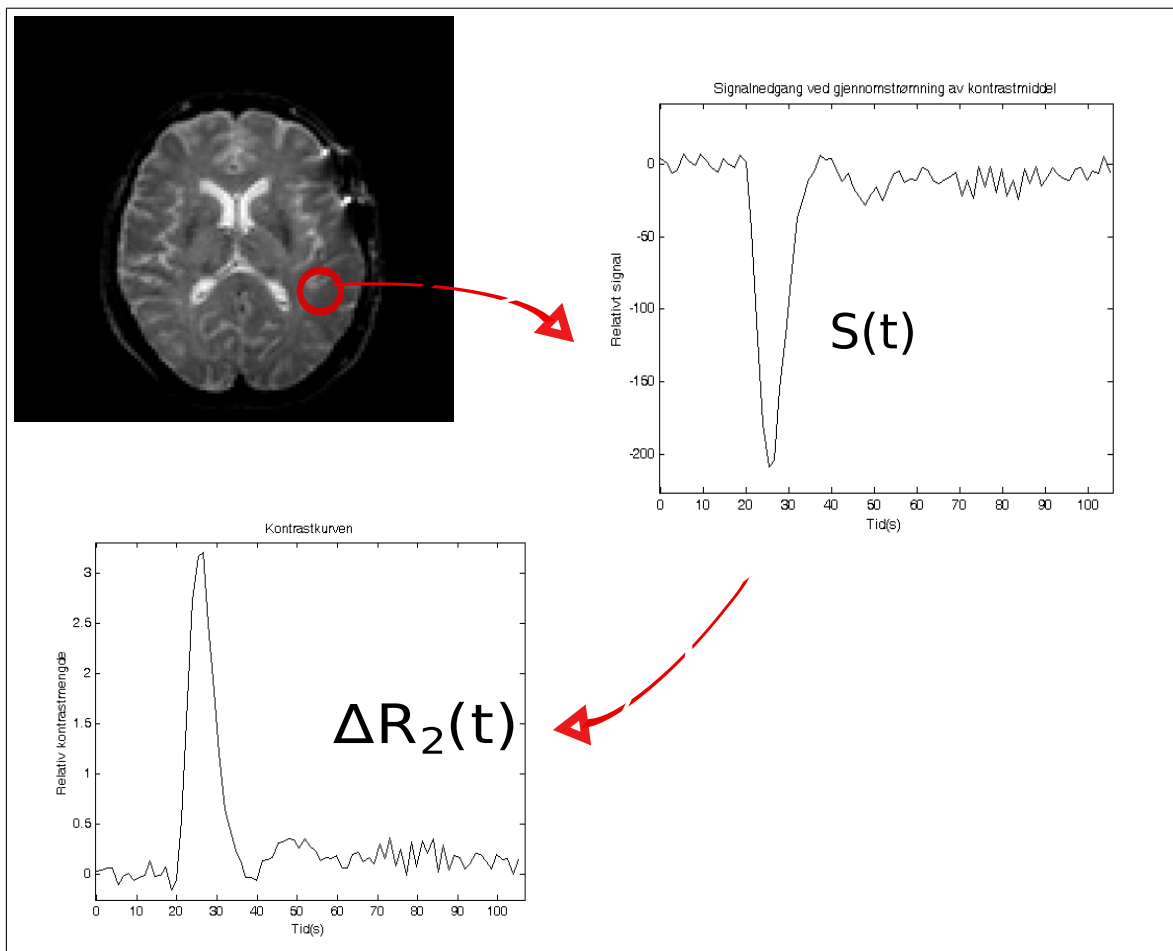
$$\Delta R_2(t) = R_2(t) - R_2^0 = \frac{1}{T_2(t)} - \frac{1}{T_2^0} \quad (2.2.2)$$

som er endringen i den transversale relaksasjonsraten fra grunnsignalet og ved gjennomgang av kontrastmiddelet.

Det er signalforandringen som er av interesse, og denne kan uttrykkes på formen

$$SI(t) = SI(0)f(M_0, T_1)e^{-TE \Delta R_2(t)} \quad (2.2.3)$$

hvor  $SI(0)$  er signalet før bolus,  $f(M_0, T_1)$  er et  $T_1$  avhengig ledd og  $TE$  er ekkotiden (tiden mellom eksitering og ekko). Denne ligningen antar et monoeksponentielt signaltap som funksjon av kontrastmiddelkonsentrasjon. Ved å anta en intakt blod-hjernebarriere kan  $T_1$ -effekten neglisjeres, dette er en mye svakere effekt enn susceptibilitetseffekten. Kobles



**Figur 2.2.1:** Et råbilde av et DSC-opptak, signalkurven fra markert område, og kontrastkurven beregnet fra ligning 2.2.4

ligning 2.2.1 og 2.2.3 sammen med antagelsen om neglisjerbar  $T_1$ -endring, blir resultatet forholdsvis enkelt

$$C(t) = k\Delta R_2(t) = k \ln\left(\frac{SI(0)}{SI(t)}\right)/TE \quad (2.2.4)$$

Figur 2.2.1 viser et råbilde av et DSC-opptak, signalkurven og den korresponderende kontrastkurven.

### 2.2.3 Tracer-kinetikk

Når den dynamiske konsentrasjonskurven av kontrastmiddelet er funnet, må denne relateres til de forskjellige perfusjonsparametrene. For å gjøre dette trengs det en kinetikkmodell som beskriver hvordan et kontrastmiddel vil fordele seg i blodårene. Denne kalles tracer-dilution teorien og store deler av den ble utviklet på 50- og 60-tallet. Mye av teorien er basert på en situasjon hvor man måler traceren input og output. Dette er ikke tilfellet i MR hvor man måler signalet som teoretisk skal avhenge av hvor mye tracer som er i vevet til enhver tid. Men med et par justeringer er det allikevel teorien som brukes i dag.

Meier og Zierler [22] satte opp en ligning med utgangspunkt i at mengde kontrastmiddel som strømmer ut i løpet av en tid  $t$ , med en strøm  $F$ , har vært fordelt i et volum  $dV = F t$ . Det totale volumet kan beregnes ved å integrere over alle slike volum. Tiden må da vektas med en sannsynlighetsdistribusjon  $h(t)$  over overføringsrater

$$V = F \int_0^\infty t h(t) dt = F * MTT \quad (2.2.5)$$

som ender opp i det viktige sentral-volum-prinsippet. Dette ble først postulert av Stewart i 1897[28], åpenbart for en litt annen situasjon enn det den brukes til innen MRI i dag. Ved å innføre  $h(t)$  fjernes behovet for å vite noe om strukturen til det komplekse kapillærnettverket, fordi det kun karakteriseres av hvor lang tid det tar for kontrastmiddelet å passere. Siden  $h(t)$  er en sannsynlighetsdistribusjon har den følgende egenskap

$$\int_0^\infty h(t) dt = 1 \quad (2.2.6)$$

der nedre grense er null fordi ingenting kan passere før ankomsten av kontrastmiddelet. Meier og Zierler introduserte  $h(t)$  som

$$h(t) = \frac{FC(t)}{q} \quad (2.2.7)$$

hvor  $q$  er mengden injisert kontrastmiddel, og med  $C(t)$  som en målbar output-funksjon. I MR måles  $C(t)$  først og fremst i kapillærene, og er avhengig av hvor mye kontrast som er tilstedeværende til enhver tid. Dermed er ikke  $h(t)$  målbar i MR, man introduserer heller residualfunksjonen

$$R(t) = 1 - \int_0^\infty h(t) dt \quad (2.2.8)$$

som svarer til hvor mye kontrast som er igjen i vevet, av det som har strømmet inn. Fra definisjonen av  $R(t)$ , må  $R(0)=1$  og  $R(\infty)=0$ , der det siste kriteriet svarer til at all kontrast som strømmer inn, må også forlate vevet. Det første kriteriet vil si at ved tiden  $t=0$ , vil alt kontrastmiddelet være i vevet, fordi ingenting har rukket å forlate det ennå. Dette

kriteriet er ikke helt gyldig, ettersom alt kontrastmiddelet ikke vil ha rukket frem til vevet ved tiden  $t=0$ . Dette er diskutert nærmere i neste seksjon.

Disse tidlige forsøkene baserte seg også på en metode hvor input-funksjonen kunne måles direkte. Dette er ikke mulig i hjernen, og det vanligste er blitt å finne voksler i DSC-bildene som tilsvarer en cerebral arterie og bruke denne som tilførende åre. Denne arterielle input-funksjonen får ofte betegnelsen AIF. Det var også Zierler [31] som først foreslo en konvolusjon for å gjøre teorien gyldig for andre former på input-funksjonen enn en bolus. Dette består i å beskrive funksjonen som en superposisjon av flere ideelle boluser, og integrere over dem. Slik ble grunnlaget lagt for ligningen som brukes til beregninger av CBF i DSC-MRI i dag

$$Cv(t) = F \int_0^t Ca(t - \tau)R(\tau)d\tau \quad (2.2.9)$$

der  $F$  er en parameter som er proporsjonal med CBF,  $Ca(t)$  er kontrastkurven i arterie, kalt AIF, og  $Cv(t)$  er kontrastkurven i vevet, kalt vevsrespons.

#### 2.2.4 Beregning av perfusjonsparametre

Når ligning 2.2.9 er løst for å finne residualfunksjonen skalert med  $F$ ,  $R'(t) = F \cdot R(t)$ , kan  $F$  beregnes ved å benytte at  $R(0)=1$ . Som nevnt er ikke dette kriteriet helt gyldig, ettersom det baserer seg på at alt kontrastmiddelet kommer samtidig til vevet. For å korrigere for dispersjon og forsinkelser i konsentrasjonens bane fra arterie til vaskel er det blitt vanlig å bruke maksimumspunktet av residualkurven til måling av CBF [32]. Dette vil føre til en usikkerhet i CBF beregningene, ettersom dispersjonen vil føre til at maksunktet  $<1$ . Det ideelle ville derfor vært å kunne benytte seg av flere AIF'er, så nærme det aktuelle vevet som mulig for å minske dispersjonen. I praksis kan derimot AIF'er være vanskelig å finne, og bruk av en global AIF er det mest aktuelle.

Blodvolumet i en vaskel må være proporsjonalt med kontrastmengden som går gjennom. Den mest brukte metoden for å finne CBV er dermed å integrere opp konsentrasjonskurven og normalisere på volumet i arterien

$$V = \frac{\int_0^\infty Cv(t)dt}{\int_0^\infty Ca(t)dt} \quad (2.2.10)$$

For å skalere  $F$  og  $V$  om til CBF og CBV brukes relasjonene

$$CBF = \frac{K_h}{\rho} F, \quad CBV = \frac{K_h}{\rho} V \quad (2.2.11)$$

Der  $K_h$  er en faktor for å korrigere for hematokritt forskjellen i store og små årer  $\approx 0.71$  og  $\rho$  er vevstetthet  $\approx 1.04\text{g/ml}$ [26]. Når så både CBF og CBV er funnet kan MTT beregnes ved sentralvolumprinsippet (ligning 2.2.5).

Siden arealet under en konvolusjon må være lik arealet under hver av faktorene[5] kan ligning 2.2.9 skrives om som

$$\frac{\int_0^\infty Cv(t)dt}{\int_0^\infty Ca(t)dt} = F * \int_0^\infty R(t)dt \quad (2.2.12)$$

Dette danner grunnlaget for en annen metode å estimere CBV og MTT. Løsningen av residualfunksjonen vil ofte innebære en regularisering som har som mål å begrense støyen, som forklart i neste del om dekonvolusjonsteori. Dermed kan integralet over residualfunksjonen tilsynelatende bli en mer støyfri løsning.



### 2.2.5 Forsinkelser

Forsinkelser mellom AIF og vevsrespons vil alltid forekomme i en klinisk setting. Disse kan deles opp i om de er resultat av medisinske årsaker eller tekniske årsaker i forbindelse med opptaket av bildene. Av de medisinske årsakene er et av problemene at det ofte velges en arterie som blir antatt å forsyne hele hjernen. På vei bort fra arterien kan kontrastmiddelet bli utsatt for dispersjon som vil føre til utglatting av residualfunksjonen, eller forsinkelser som fører til et senere makspunkt. Dersom det skulle finnes en blokkering i en arterie, som kan være grunnen til at et MR-bilde blir tatt, kan kapillærene få blodtilførselen fra en annen arterie i hjernen enn den valgte. I slike tilfeller kan det oppstå store forsinkelser mellom ankomst-tiden i arterie og vev.

Av de tekniske årsakene til forsinkelser er det spesielt resultat av EPI-opptaket som er interessant. En EPI-sekvens er en av de raskeste sekvensene som er tilgjengelige. Allikevel vil det være en signifikant tidsforskjell mellom opptakene av de forskjellige snittene. Rekkefølgen som snittene i hjernen blir tatt opp i, vil derfor kunne påvirke målt ankomsttid i vevet. De aller fleste EPI-sekvenser vil ha en "annenhver" rekkefølge, dvs snitt 1, snitt 3 osv., deretter begynne på snitt 2, snitt 4 osv. På den tiden det tar å eksitere, refase og oppta signalet, vil kontrastmiddelet ha beveget seg. Dette fører til at snittene som blir tatt opp i andre omgang kan ha en annen ankomsttid enn de i den første. Slike tekniske aspekter kan ha påvirkning på beregning av perfusjonsparametre.

### 2.2.6 Karakterisering av blodforsyning til hjernen for medisinsk bruk

Å kunne måle blodforsyningen til hjernen har mange nytteområder innen medisinsk diagnostikk. Eksempelområder er ved hjernetumorer, slag, demens og depresjon, som alle vil kunne ha tilknytning til endringer i hjernens metabolisme [16]. Det er fremdeles mange problemområder innen metodikken, som vanskeliggjør absolutt kvantiserte parametre. Dersom dette var mulig ville det åpnet for sammenligning mellom pasienter og metoder, og muliggjort terskelverdier for diagnostikk. På tross av dette er relative parametre allikevel nyttig i forbindelse med abnormaliteter i samme pasient ved samme undersøkelse, spesielt ved tumorer og slag. Det er også mulig med oppfølgingsstudier dersom sekvenser og metodeforløp gjøres likt.

Å kunne karakterisere hjernesvulster etter aggressiviteten (tumorer inndeles i grad I-IV, etter World Health Organization), vil kunne være avgjørende for behandlingens omfang. En høygradig tumor (grad III-IV) vil ofte få mer stråleterapi i etterkant av operasjon [17] enn en lavgradig (grad I-II). En feildiagnostisert lavgradig tumor vil dermed kunne overbehandles, mens en feildiagnostisert høygradig tumor vil kunne underbehandles. Begge deler kan ha katastrofale følger for pasienten. Aggressiviteten til tumorer er vist å være korrelert til grad av nydannelse av blodårer [23] og dermed være korrelert med CBV [18].

Slag karakteriseres av nedgang av blodstrøm til hjernen som fører til tap av hjernefunksjoner. Dette kan skyldes iskemi, forårsaket av blodpropp, eller hjerneblødning. I tilfellet av iskemi kan dette behandles av trombolyse [13] som ikke er ufarlig på grunn av risiko for blødning. Omfanget av tap av blodstrøm vil være essensielt for om vevet kan reddes, og er derfor et mål på om trombolysbehandling bør iverksettes.

### 2.2.7 Problemer for absolutt kvantifisering

Som påpekt tidligere er en absolutt kvantifisering av CBF-, CBV- og MTT-verdier ennå ikke innen rekkevidde. Det er i hovedsak fire områder som hindrer dette.

**Signalkonvertering** I signalkonverteringen antas det en relaksasjonskonstant lik for alle signalkurver. Gyldigheten til denne antagelsen er tema i bl. a. [12], hvor det argumenteres for at den er ugyldig grunnet de forskjellige vaskulære omgivelsene i hjernen. Spesielt gjelder dette forskjellen mellom arterie og vev. Det antas også et monoeksponentielt signal-tap for alle vevstyper som også kan være en feilaktig antagelse i blod.

**Partiell Volume Effect** MR-bilder har en begrenset oppløsning, spesielt når det trengs hurtige opptak. Denne oppløsningen er begrenset i forhold til diameteren til en cerebral arterie. I en valgt AIF-voksel er det ingen garanti for at hele vokselen består av arterie, og dersom den også inneholder annet vev vil dette bidra til en underestimert AIF. Denne effekten kalles partiell volumeeffekten[14].)

**Lekkasje** DSC-MRI baserer seg på  $T_2$ -effekten av kontrastmiddelet, og i ligning 2.2.4 er det antatt neglisjerbar  $T_1$ -effekt av kontrastmiddelet. Så lenge kontrastmiddelet holder seg intravaskulært er denne effekten den dominerende, grunnet  $T_1$ -effektens korte rekkevidde. Ved enkelte skader i hjernen, som eksempelvis svulster kan det forekomme brudd på blod-hjerne-barrieren, og kontrastmiddelet vil kunne lekke ut i vevet. Avhengig av grad av lekkasje og de vaskulære omgivelsene kan det oppstå en sammenkobling av  $T_1$ - og  $T_2$ -effekter, som ikke vil være korrigert for i metodikken. Ved lekkasje kan den resulterende effekten bli svært komplisert, men kan først og fremst gi en voldsom underestimering av CBF, ettersom kriteriet for neglisjerbar  $T_1$ -effekt ikke lenger er gyldig. I tillegg vil kinetikk-modellen som beror på intravaskulær distribusjon av kontrastmiddel ikke lenger gjelde. Det finnes imidlertid metoder for å korrigere for dette [2], [4].

**Dekonvolusjonsmetode** For å beregne CBF må vevsresponsen og AIF dekonvolueres. Støyen i signalene medfører et behov for en regularisering som kan ha stor innvirkning på beregningene. Det er dette punktet som er utforsket i denne oppgaven.

## 2.3 Dekonvolusjons-teori

I denne seksjonen går jeg gjennom teorien bak de forskjellige metodene jeg har brukt for dekonvolusjon, altså løsningen av integralet

$$Cv(t) = F \int_0^t Ca(t - \tau)R(\tau)d\tau \quad (2.3.1)$$

og regulariseringsmetodene for hver enkelt. Jeg har holdt meg til dekonvolusjon i fourierrommet og ved matriseformalisme.

### 2.3.1 Konvolusjon

For det forestående problemet er det nyttig å først ha et bilde på forskjellen mellom lineær og sirkulær konvolusjon. Siden det i denne oppgaven er snakk om numeriske beregninger vil det hele tiden være snakk om diskret konvolusjon. En diskret lineær konvolusjon er definert som følger

$$Cv_n = \sum_{m=-\infty}^{\infty} Ca_{n-m}R_m \quad (2.3.2)$$

der navnene på funksjonene er tilsvarende ligning 2.3.1. En lineær konvolusjon er definert for uendelige funksjoner, men konvolusjonsresultatet vil kun ha bidrag der de konvoluerte funksjonene begge differer fra null. Så dersom funksjonene  $Ca$  og  $R$  er begrenset til intervallet  $[0, T-1]$ , kan grensene i summen skiftes til

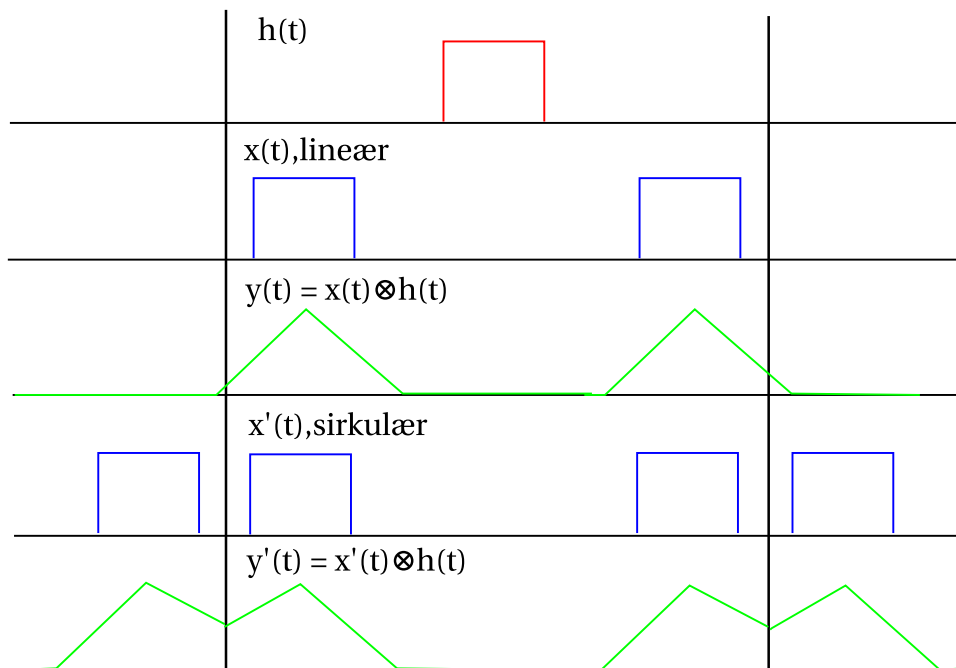
$$Cv_n = \sum_{m=0}^{T-1} Ca_{n-m}R_m \quad (2.3.3)$$

En diskret sirkulær konvolusjon er definert for periodiske funksjoner, men igjen, dersom disse funksjonene er begrenset til intervallet  $[0, T-1]$ , kan konvolusjonen skrives på følgende form

$$Cv_n = \sum_{m=0}^n Ca_{n-m}R_m + \sum_{m=n+1}^{T-1} Ca_{T+n-m}R_m \quad (2.3.4)$$

der også  $Cv$  vil være på intervallet  $[0, T-1]$ . Forskjellen på en lineær og en sirkulær konvolusjon befinner seg i endepunktene hvor den sirkulære konvolusjonen vil være kontinuerlig. I tillegg vil det komme et overlapp i den sirkulære konvolusjonen som er et direkte resultat av at funksjonene er antatt å være sirkulære. Sistnevnte er enkelt håndterbart ved å padde vektorene med nuller, slik at den delen av funksjonene som er forskjellig fra null allikevel ikke overlapper.

I figur 2.3.1 er det vist en skjematisk tegning på hvordan denne overlappingen skjer ved sirkulær konvolusjon. Den øverste linjen (rød boks) viser funksjonen  $h(t)$ , som skal konvolueres med funksjonene  $x(t)$  og  $x'(t)$ , på andre og fjerde linje (blå bokser). Dette er den samme funksjonen men henholdsvis lineær og sirkulær, sistnevnte vises ved hvordan funksjonen fortsetter utenfor det definerte området. Konvolusjonsresultatet,  $y(t)$  og  $y'(t)$ , er vist på tredje og femte linje i grønt. Den sirkulære konvolusjonen fører til overlapp i endepunktene, slik at den forventede trekant-fasongen blir ødelagt. Selv om funksjonene



**Figur 2.3.1:** Skjematisk tegning over lineær og sirkulær konvolusjon. Den øverste funksjonen  $h(t)$  skal konvolueres med henholdsvis  $x(t)$  og  $x'(t)$ , der sistnevnte er sirkulær og fortsetter utenfor det definerte området. Konvolusjonsresultatene  $y(t)$  og  $y'(t)$  viser hvordan den sirkulære funksjonen fører til overlap i endepunktene.

her er langt fra det man forventer med kliniske kontrastkurver, er effekten av overlappende funksjoner den samme. Dersom en sirkulær konvolusjon brukes ved funksjoner som i utgangspunktet ikke er sirkulære, kan dette føre til feil estimater. Dersom området for konvolusjonen utvides med nuller vil ikke den samme overlappen skje.

Siden residualfunksjonen er definert til å være 1 ved  $R(0)$ , (ligning 2.2.8), og CBF estimeres på grunnlag av dette, er dette et kritisk punkt i beregningene. Forskjellen i om funksjonen er kontinuerlig i dette punktet eller ikke, er derfor ikke trivielt. Dermed er det viktig å være klar over hvilken konvolusjonsformalisme som ligger til grunn når de forskjellige metodene for dekonvolusjon benyttes.

### 2.3.2 Dekonvolusjon i fourierrommet

En måte å løse et konvolusjonsintegral på er å gå veien om en fouriertransformasjon. Fouriers teorem sier at alle periodiske funksjoner kan uttrykkes som en fourierserie. Denne serien er en sum av frekvenskomponentene i funksjonen og de viden kjente uttrykkene for fouriertransformasjon er som følger [3]

$$\begin{aligned} f(\omega) &= \int_{-\infty}^{\infty} f(x) e^{-2\pi i x \omega} dx \\ f(x) &= \int_{-\infty}^{\infty} f(\omega) e^{2\pi i x \omega} d\omega \end{aligned} \tag{2.3.5}$$

Disse ligningene muliggjør transformasjon fra tidsdomene av en funksjon til frekvensdomene og *vice versa*. Det som gjør fouriertransformasjon til et nyttig verktøy i dekon-

volusjon er konvolusjonteoremet. Dette teoremet sier at produktet av to fouriertransformerte funksjoner er lik fouriertransformasjonen av konvolusjonsintegralet av de samme funksjonene[5]. Sagt enklere:

$$\mathfrak{F}(f \otimes g) = \mathfrak{F}(g \otimes f) = \mathfrak{F}(f) * \mathfrak{F}(g), \quad (2.3.6)$$

der  $\mathfrak{F}$  betegner fouriertransformasjon og  $\otimes$  betegner konvolusjon, teoremet er kommutativt. Ettersom fouriertransformasjonen er definert for sirkulære funksjoner, er det sirkulær konvolusjon som ligger til grunn for disse beregningene. Løsningen på ligning (2.3.1) blir dermed

$$F * R = \mathfrak{F}^{-1} \left\{ \frac{\mathfrak{F}(Cv)}{\mathfrak{F}(Ca)} \right\} \quad (2.3.7)$$

hvor residualfunksjonen og F kan finnes. I figur 2.3.2 er en ideel situasjon visualisert. AIF'en(Ca) er en smalere funksjon i tidsdomene enn vevsresponsen(Cv), se figur 2.3.2(a). Dermed er  $\mathfrak{F}(Ca)$  en bredere funksjon enn  $\mathfrak{F}(Cv)$ , og vil derfor gå saktere mot null(figur 2.3.2(b)). Dette gjør at delingen i dekonvolusjonen går greit, i det at  $\mathfrak{F}(Ca)$  ikke vil gå mot null mens  $\mathfrak{F}(Cv)$  enda har bidrag. Residualfunksjonen kan dermed finnes uproblematisk som vist i figur 2.3.2(c) og 2.3.2(d).

I faktiske MR-opptak vil derimot disse funksjonene være fulle av støy og en mer virkelighetsnær situasjon er vist i figur 2.3.3. Støyen i funksjonene vil gjøre seg gjeldende ved de frekvensene hvor de underliggende funksjonene har små bidrag. Dette skjer mot høyere frekvenser som vist i figur 2.3.3(b). Her vil det bli frekvenser som har substensielt bidrag i  $\mathfrak{F}(Cv)$ , men som er null eller tilnærmet null i  $\mathfrak{F}(Ca)$ . I figur 2.3.3(c) er det vist hvordan disse høye frekvensene blir til store bidrag i residualfunksjonen, og den tilsvarende funksjonen i tidsdomenet vil få store oscillasjoner, figur 2.3.3(d). Disse oscilleringene er uønsket på grunn av den fysikalske tolkningen av R(t). For å unngå disse må det benyttes en regulariseringsmetode som filtrerer bort de høyeste frekvensene, et såkalt lavpassfilter.

### 2.3.2.1 Lavpassfilter

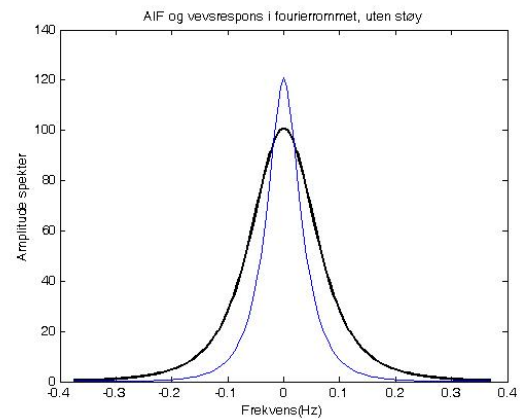
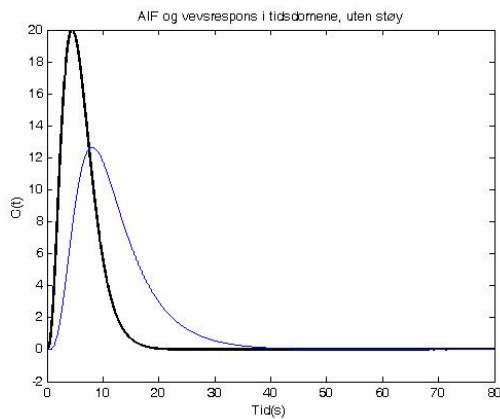
Et lavpassfilter virker på funksjonen som skal regulariseres i fourierrommet, og sørger for at de høye frekvensene blir enten nedvektet, eller fullstendig kuttet bort. Løsningen på ligning 2.3.7 blir dermed

$$F * R = \mathfrak{F}^{-1} \left\{ f(\omega) \frac{\mathfrak{F}(Cv)}{\mathfrak{F}(Ca)} \right\} \quad (2.3.8)$$

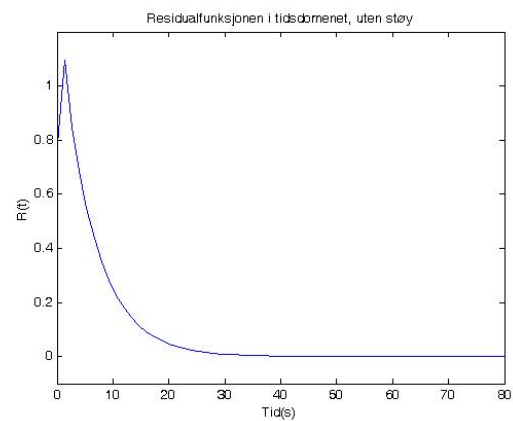
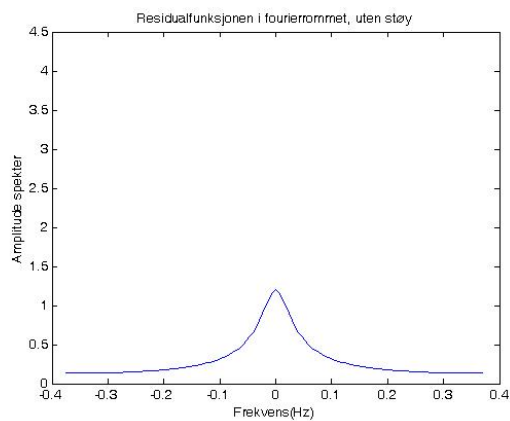
der  $f(\omega)$  er lavpassfilteret. Det finnes mange typer lavpassfilter, felles for disse er at de alle trenger en parameter som angir bredden på filteret, dvs. ved hvilke frekvenser det skal filtrere. Denne regulariseringsparameteren settes gjerne utifra egenskaper fra funksjonene som filteret virker på. Metoden benyttet av Kjølby et al [13] baserer seg på et oppslagskart for regulariseringsparametre. Disse har blitt beregnet ved simuleringer av flere støyrealiseringer, ved forskjellige utslagsgivende parametre. Parametrene som er benyttet er bredden på AIF, SNR, MTT og tidsoppløsningen. Ved å studere disse simuleringene i fourierdomenet kan det beregnes en errorkurve

$$E(\omega) = gj.snitt(R(\omega)) + std.avvik(R(\omega)) \quad (2.3.9)$$

Denne errorkurven vil ha minimum der hvor støyen i residualfunksjonen divergerer fra den underliggende funksjonen. Figur 2.3.4 viser frekvensspekteret av en residualfunksjon,

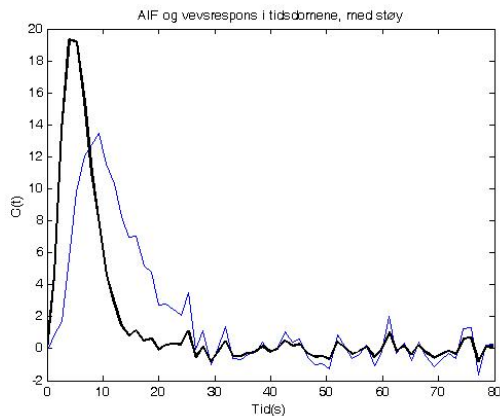


- (a) En AIF(tykk linje) og en vevsrespons(tynn linje) i tidsdomene. (Høyden på kontrastfunksjon i forhold til AIF er overdrevet for visualiseringens skyld.)
- (b) De tilsvarende kurvene i fourierrommet. Uten støy er delingen i fourierrommet uproblematisk.

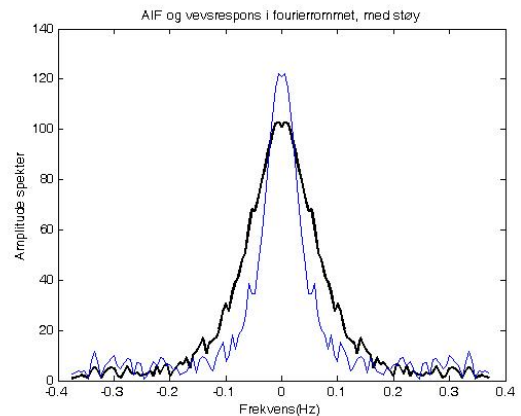


- (c) Residualfunksjonen i fourierrommet etter støyfri dekonvolusjon.
- (d) Tidsrepresentasjonen av den samme residualfunksjonen. Selv uten støy vil dekonvolusjonsprosessen ikke klare å få tilbake en ren eksponentialfunksjon. Dette er et resultat av den sirkulære konvolusjonen og er forklart i seksjon 2.3.4

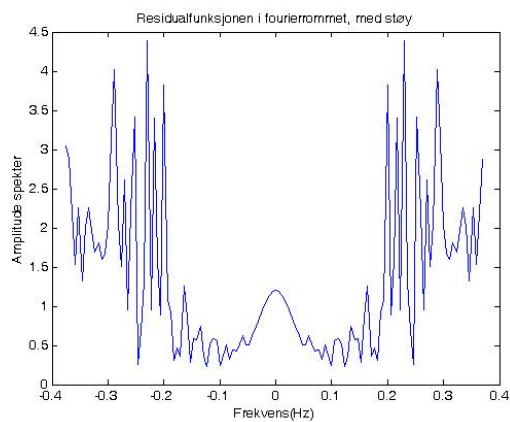
**Figur 2.3.2:** AIF, vevsrespons og residualfunksjon i tidsdomenet og fourierrommet, for ideelle (støyfrie) kurveforløp.



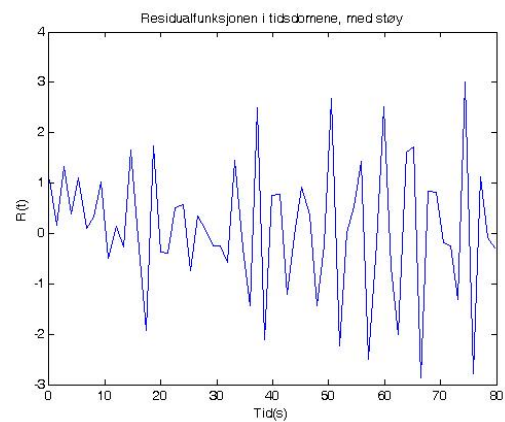
(a) En AIF og en vevsrespons i tidsdomene med støy.



(b) De tilsvarende kurvene i fourierrommet. Støyen gjør at disse funksjonene ikke er glatte for høye frekvenser og ved enkelte av disse vil vevsresponsen ha vesentlig bidrag, mens AIF'en være tilnærmet null.



(c) Residualfunksjonen i fourierrommet. De frekvensene med lav AIF og vesentlig bidrag fra vevsresponsen har blitt forsterket i dekonvolusjonsprosessen og fører til svært mye støy for høye frekvenser.



(d) Tidsrepresentasjonen av den samme residualfunksjonen. De høye frekvensene lager uønskede oscillasjoner og residualfunksjonen blir ubrukelig.

**Figur 2.3.3:** AIF, vevsrespons og residualfunksjon i tidsdomenet og fourierrommet. Figurene viser effekten av, og problemet med støy i signalene.

med ti forskjellige støyrealisjoner og den tilsvarende errorkurven. Ved å sette regulariseringsparameteren til minimum i denne kan støyen undertrykkes. I denne oppgaven er parameterkartet brukt ved et fermi-filter og et trunkeringsfilter på formen

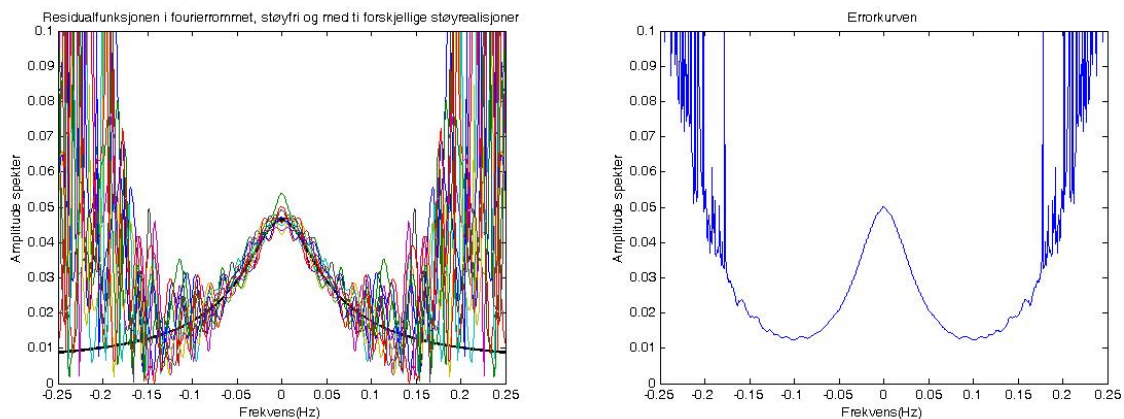
- Fermi-filter

$$f(\omega) = \frac{1 + e^{-\kappa\omega_{reg}}}{1 + e^{\kappa[|\omega| - \omega_{reg}]}} \quad (2.3.10)$$

- Trunkeringsfilter

$$\begin{aligned} f(\omega) &= 1 & \omega &\leq \omega_{reg} \\ f(\omega) &= 0 & \omega &> \omega_{reg} \end{aligned} \quad (2.3.11)$$

Der  $\omega_{reg}$  er regulariseringsparameteren og  $\kappa$  er en konstant som bestemmer helningen på filteret.



(a) Residualkurven i fourierrommet av støyfrie-kurver (tykk linje) og med ti støyrealisjoner. (b) Errorkurven som optimal regulariseringsparameter beregnes utifra.

**Figur 2.3.4:** Metoden for å finne optimal regulariseringsparameter belager seg på simuleringer for å finne frekvensen hvor residualfunksjonene differensierer på grunn av støy

I tillegg til denne metoden er det i denne oppgaven brukt et modifisert wienerfilter. Et standard wienerfilter er laget for å minimalisere minste kvadrats error[24]. Til dette trengs det informasjon om den støyfrie vevsresponsen og støyfordelingen i fourierrommet. Ønsket i denne omgang til sammenligning med regulariseringskartet til Kjølby et al. var et globalt filter som ikke endret seg på vokselnivå. I henhold til argumentet om at det er de frekvensene med liten komponent i AIF som gir støyen i dekonvolusjonsprosessen er det modifiserte wienerfilteret laget for å vekte bort nettopp disse frekvensene. I tillegg er det antatt at støyfordelingen øker med frekvensen, som vil være tilfellet grunnet formen på de dekonvoluerte funksjonene, og som kan ses i figur 2.3.3(b). Det modifiserte wienerfilteret ble dermed

$$f(\omega) = \frac{|\mathfrak{F}(Ca)|^2}{|\mathfrak{F}(Ca)|^2 + (\lambda(\omega))^2} \quad (2.3.12)$$

der  $\lambda(\omega)$  vil være en lineær funksjon av frekvensen som fører til større nedvekting av høyere frekvenser. Dette filteret er svært likt Tikhonov filterfaktorene ved matriseformaliserte (seksjon 2.3.3.2), og de bygger på samme prinsipp om nedvekting av de små bidragene i AIF. Det er derimot en litt annen prosess som ligger bak regulariseringen.



### 2.3.3 Dekonvolusjon ved matriseformalisme

Før jeg begynner med matriseformalismen vil jeg gjerne ha notasjonen i orden. I denne oppgaven har jeg valgt å la vektorer ha liten, fet skrift ( $\mathbf{a}$ ) mens matriser får stor, fet skrift ( $\mathbf{A}$ ). Den transformerte av en matrise får betegnelsen  $\mathbf{A}^T$ , og en ortonormal matrise vil si at  $\mathbf{A}^T = \mathbf{A}^{-1}$ . Singulærverdiene til matrisen  $\mathbf{A}$  er egenverdiene til matrisen  $\mathbf{A} * \mathbf{A}^T$ .

Det kan vises [29] at ligning 2.3.1 kan skrives på formen

$$\mathbf{A}\mathbf{x} = \mathbf{b} \quad (2.3.13)$$

der  $\mathbf{A}$  er matrisen

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} Ca(t=0) & 0 & \cdots & 0 \\ Ca(1) & Ca(0) & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ Ca(T) & Ca(T-1) & \cdots & Ca(0) \end{bmatrix} \quad (2.3.14)$$

og  $\mathbf{x}$ ,  $\mathbf{b}$  er vektorene

$$\mathbf{x} = F * \begin{bmatrix} R(t=0) \\ R(1) \\ \vdots \\ R(T) \end{bmatrix} \quad \mathbf{b} = \begin{bmatrix} Cv(t=0) \\ Cv(1) \\ \vdots \\ Cv(T) \end{bmatrix} \quad (2.3.15)$$

For å løse denne matriseligningen må  $\mathbf{A}$  inverteres, dette kan gjøres med en Singulær Verdi Dekomposisjon(SVD) av  $\mathbf{A}$ . En SVD er en metode for å dekomponere en matrise i tre matriser som er enkle å håndtere, dvs. enkle å inverttere.  $\mathbf{A}$  brytes opp til tre matriser

$$\mathbf{A} = \mathbf{U}\mathbf{S}\mathbf{V}^T = \sum_{i=1}^n \mathbf{u}_i \sigma_i \mathbf{v}_i^T \quad (2.3.16)$$

der  $\mathbf{U}$  og  $\mathbf{V}$  er ortonormale matriser, bestående av de høyre- og venstre-singulærvektorene  $\mathbf{v}_i$  og  $\mathbf{u}_i$ .  $\mathbf{S}$  er en diagonalmatrise bestående av singulærverdiene til  $\mathbf{A}$ , sortert i synkende rekkefølge.

$$\mathbf{S} = \begin{bmatrix} \sigma_1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \sigma_2 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & \sigma_m \end{bmatrix} \quad (2.3.17)$$

der  $m$  er rangen til matrisen. Slik kan ligning 2.3.13 finnes ved

$$\mathbf{A}^{-1}\mathbf{b} = \mathbf{A}^{-1}\mathbf{A}\mathbf{x} = \mathbf{x} \quad (2.3.18)$$

Løsningen av matriseligningen blir da

$$\mathbf{x} = \mathbf{A}^{-1}\mathbf{b} = \mathbf{V}\mathbf{S}^{-1}\mathbf{U}^T\mathbf{b} = \sum_{i=1}^n \frac{\mathbf{u}_i^T \mathbf{b}}{\sigma_i} \mathbf{v}_i \quad (2.3.19)$$

Her havner singulærverdiene i nevneren. Disse kan være vilkårlig små, og løsningen  $\mathbf{x}$  kan blåses opp og bli ufysikalsk. Derfor må det også i dette tilfellet benyttes regulariseringsmetoder. De fleste regulariseringsmetoder kan uttrykkes på formen

$$\mathbf{x}_{reg} = \sum_{i=1}^n \varphi_i \frac{\mathbf{u}_i^T \mathbf{b}}{\sigma_i} \mathbf{v}_i \quad (2.3.20)$$

Der  $\varphi_i$  er filterfaktorer avhengige av metoden som blir brukt.

### 2.3.3.1 Regularisering ved trunkering

Ettersom små singulærverdier representerer små singulærvektorer er det vanlig å anta at disse først og fremst representerer støy i signalet. Å regularisere ved trunkering går ut på å sette en viss mengde av de laveste singulærverdiene til null, og på den måten bli kvitt støyen. Ved formuleringen fra 2.3.20 tilsvarende dette filterfaktorene

$$\begin{aligned}\varphi_i &= 1 & i \leq i_{trunk} \\ \varphi_i &= 0 & i > i_{trunk}\end{aligned}\tag{2.3.21}$$

I stedet for en brå trunkering er det også mulig å vekte bort de minste singulærverdiene. En mulig metode er ved å bruke Tikhonov-filterfaktorene til vekting (likning 2.3.23), men uten den iterative analysen. Begge disse metodene baserer seg dermed på en global trunkeringsparameter. Både Wu et al. [30] og Liu et al. [20] gjennomgår metoder for å gjøre trunkeringen iterativ. Disse metodene er ikke utforsket i denne oppgaven.

### 2.3.3.2 Tikhonov regularisering

Tikhonov regularisering er en metode utviklet av russeren Andrey Tikhonov[11], som har som mål å minimalisere følgende uttrykk

$$\min_{\mathbf{x}} \{ \|\mathbf{Ax} - \mathbf{b}\|_2^2 + \lambda^2 \|\mathbf{x}\|_2^2 \} \tag{2.3.22}$$

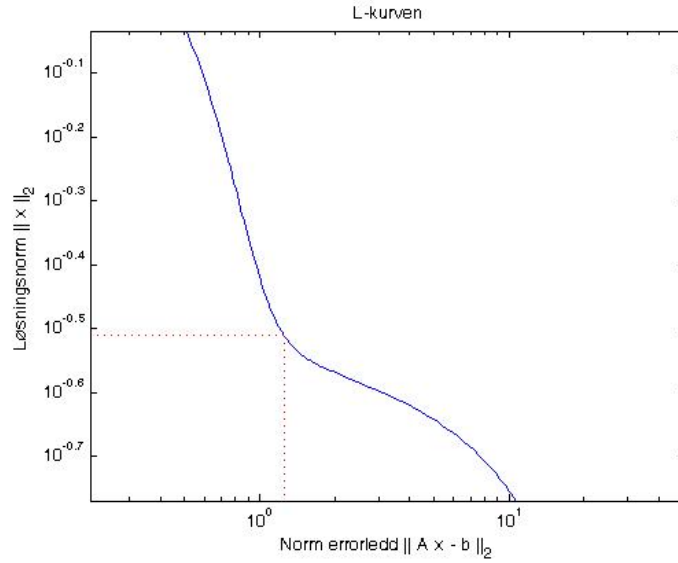
der  $\|\cdot\|_2$  betegner 2-normen, fra definisjonen i [21]. Dette er dermed en løsning som balanserer errorleddet  $\|\mathbf{Ax} - \mathbf{b}\|_2$  som er et mål på hvor godt løsningen  $\mathbf{x}$  passer med det initielle problemet, og normen til løsningen  $\|\mathbf{x}\|_2$ . En løsning som er for lite regularisert vil ofte oscillere med store amplituder. En slik løsning vil også ha en stor norm  $\|\mathbf{x}\|_2$ . Å kunne begrense denne vil derfor begrense de høye amplitudene og gi større kontroll over  $\mathbf{x}$ .  $\lambda$  er regulariseringsparameteren som kontrollerer vektingen mellom disse.

På formuleringen over tilsvarende dette filterfaktorene

$$\varphi_i^{[\lambda]} = \frac{\sigma_i^2}{\sigma_i^2 + \lambda^2} \tag{2.3.23}$$

For  $\sigma_i \gg \lambda$  vil denne filterfaktoren være tilnærmet 1. Men for  $\sigma \ll \lambda$  vil den bli  $\frac{\sigma_i^2}{\lambda^2}$ . Dette er dermed en mindre ekstrem variant av trunkering fordi de minste singulærverdiene blir vektet bort.

**L-kurven** Det kritiske punktet i en Tikhonov regularisering er å finne den beste regulariseringsparameteren  $\lambda$ . En anerkjent metode[11] er å bruke L-kurven, hvor man plotter løsningsnormen  $\|\mathbf{x}\|_2$  mot normen til error-leddet  $\|\mathbf{Ax} - \mathbf{b}\|_2$ , for økende  $\lambda$ . På en logaritmisk skala vil dette ha form som en L, derav navnet. I figur 2.3.5 er denne L-kurven vist. 'Knekket' i L'en tilsvarende løsningen på likning 2.3.22 over, og gir optimal regulariseringsparameter. Dersom en løsning lengre til høyre ble valgt ville det vært mulig å minske error-leddet uten å betale for det med en stor økning i normen til løsningen. Likedan ville en løsning lengre til venstre ført til unødvendig stor løsningsnorm, uten særlig gevinst ved å minske error-leddet. Dette hjørnet gir dermed  $\lambda$  som fører til best mulig balanse mellom disse leddene.



**Figur 2.3.5:** L-kurven som viser balansen mellom errorleddet og løsningsnormen. Den stiplede linjen viser optimal regulariseringsparameter som ligger i hjørnet av L'en.

**Generell Tikhonov** Som alternativ til Tikhonov på standard form som i ligning 2.3.22, kan det også benyttes Tikhonov regularisering på generell form. Uttrykket som da skal minimeres er

$$\min_{\mathbf{x}} \{ \|\mathbf{Ax} - \mathbf{b}\|_2^2 + \lambda^2 \|\mathbf{Lx}\|_2^2 \} \quad (2.3.24)$$

hvor  $\mathbf{L}$  er en diskret tilnærming til en derivasjons-operator. I dette tilfellet brukes en tilnærming til den første deriverte som gjør,  $\mathbf{Lx}$  til en approksimasjon til den første deriverte av  $\mathbf{x}$ . Ved å heller minimere normen av denne vil det være svingningene i  $\mathbf{x}$  som undertrykkes. Dette kan gi en mer fysisk akseptert løsning, ettersom residualfunksjonen teoretisk sett skal være strengt synkende fra maksimumet. For å benytte denne formuleringen må  $\mathbf{A}$  og  $\mathbf{L}$  ha en felles dekomposisjon. Dette gjøres ved å bruke en generell SVD i stedet for standard SVD presentert over. Dersom  $\mathbf{L}$  er en kvadratisk matrise av samme dimensjon som  $\mathbf{A}$  kan den generelle SVD uttrykkes som

$$\mathbf{A} = \mathbf{U}' \mathbf{S}' \mathbf{X}'^T, \quad \mathbf{L} = \mathbf{V}' \mathbf{M}' \mathbf{X}'^T \quad (2.3.25)$$

Som i en standard SVD er  $\mathbf{U}'$ ,  $\mathbf{V}'$  og  $\mathbf{X}'$  matriser bestående av singulærvektorer.  $\mathbf{S}'$  og  $\mathbf{M}'$  er diagonale matriser bestående av henholdsvis singulærverdiene  $\sigma'_i$  og  $\mu'_i$ . Løsningen på ligning 2.3.13, med regularisering, blir da

$$\mathbf{x}_{reg} = \sum_{i=1}^n \varphi_i \frac{\mathbf{u}_i'^T \mathbf{b}}{\sigma_i'} \mathbf{x}'_i \quad (2.3.26)$$

der  $\varphi_i$  er på formen

$$\varphi_i^{[\lambda]} = \frac{\sigma_i'^2}{\sigma_i'^2 + \lambda^2 \mu_i'^2} \quad (2.3.27)$$

For en mer fullstendig gjennomgåelse av formalismen i en generell SVD se [11].

### 2.3.4 Forsinkelser

Dersom matriseligningen 2.3.13 med matrisen definert som i ligning 2.3.14 skrives om til en sum vil den være lik med ligning 2.3.3, og det vil derfor være en lineær konvolusjon som ligger til grunn. Denne lineære tilnærmingen til dekonvolusjonen fører til problemer som har vært omtalt i flere artikler, blant annet Wu et al. [30] og Salluzzi et al. [25]. Disse problemene kommer til syne dersom det er forsinkelser mellom AIF og vevsrespons. Som forklart i 2.2.5 vil dette ofte forekomme i en MR-undersøkelse. Det kan deles opp i to tilfeller, forsinket AIF og forsinket vevsrespons.

**Forsinket AIF** Hvis det skulle oppstå en situasjon hvor vevsresponsen kommer før arterieresponsen ville ligning 2.3.3 bli uløselig. Dette kan ses ved å skrive ut en tilfeldig ligning fra summen

$$Cv_i = Ca_i * R_0 + Ca_{i-1} * R_1 + Ca_{i-2} * R_2 + \dots$$

der resten av summen kun vil inneholde tidligere elementer av AIF. Dersom ankomsten i Cv skulle være ved tid i, men ankomsten i Ca vil være ved et hvilket som helst senere tidspunkt, vil alle elementer i høyre side av summen være lik null, mens venstre side vil være  $\neq 0$ . Dette er tydelig en matematisk uholdbar situasjon, og det kan ikke forventes at den skal kunne gi riktige estimater.

**Forsinket vevsrespons** En forsinket vevsrespons vil ikke by på matematiske problemer som tilfellet med forsinket AIF. Problemet her er dersom to vevsresponses som tilsvarer samme CBF har en forskjellig tidsforsinkelse fra AIF. For å illustrere kan et par av ligningene skrives ut

$$\begin{aligned} Cv_0 &= Ca_0 * R_0 \\ Cv_1 &= Ca_1 * R_0 + Ca_0 * R_1 \\ Cv_2 &= Ca_2 * R_0 + Ca_1 * R_1 + Ca_0 * R_2 \end{aligned}$$

som tilsvarer de tre første leddene i 2.3.3. Dersom Ca og Cv inntreffer samtidig, vil  $R_{max}$  inntreffe i  $R_0$ . Men dersom tilfellet er at Ca ankommer i  $Ca_0$ , mens Cv ankommer i  $Cv_2$ , vil det i teorien gi en step-funksjon i residualfunksjonen der den går fra null til  $R_{max}$  i punkt  $R_2$ . Det kreves uendelig små frekvenser for å bygge opp en step-funksjon. Siden residualfunksjonen må regulariseres vil den mangle de minste frekvensene, som gjør at maksimumet i funksjonen må gradvis bygges opp. I eksempelet over vil i dette tilfellet hverken  $R_1$  eller  $R_0$  være null, som gjør at  $Cv_2$  vil være resultat av tre summer, og avhengig av  $Ca_1$  og  $Ca_2$ . På grunn av dette vil  $R_{max}$  være en kompleks sammensetning av dekonvolusjons metode, grunnet trunkeringen, og forsinkelsen i Cv, dersom standard SVD brukes. Dette gir en oscillerende effekt av maksimumet til residualfunksjonen for forskjellig forsinkelse[27].

Både Wu et al. [30] og Smith et al. [27] foreslår metoder for å løse problemet. Wu et al. sin metode går ut på å omformulere 2.3.14 til en block-circulant matrise på formen

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} Ca(0) & Ca(T+p-1) & \dots & Ca(1) \\ Ca(1) & Ca(0) & \dots & Ca(2) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ Ca(T+p-1) & Ca(T+p-2) & \dots & Ca(0) \end{bmatrix} \quad (2.3.28)$$

Med denne matrisen vil ligning 2.3.13 bli en sirkulær konvolusjon. Ved en sirkulær konvolusjon vil ikke det samme matematiske problemet oppstå ved forsinket AIF. I tillegg vil ikke det samme problemet til  $R_{max}$  oppstå ved forsinket vevsrespons. På grunn av den nødvendige kontinuiteten i endepunktene ved sirkulær konvolusjon, vil det alltid være et underliggende krav om en step-funksjon. Dette vil dermed være likt for alle residual-funksjoner, uavhengig av forsinkelsen, og den oscillerende effekten til  $R_{max}$  vil ikke lenger være et problem. Faktoren  $p$  i matrisen kommer fra kravet om padding av vektorene ved sirkulær konvolusjon, for å unngå overlapp som forklart i seksjon 2.3.

Smith et al. sin metode er av en litt mer pragmatisk natur og baserer seg på at den oscillerende effekten til  $R_{max}$  kun vil være utslagsgivende dersom vevsresponsen og AIF'en er nært opptil hverandre. Dersom alle vevskurver har relativt stor forsinkelse vil oppbyggingen av step-funksjonen være lik for alle vevskurver. Det er vist i [25] at stor forsinkelse vil føre til at  $R_{max}$  går mot den samme asymptotiske verdien som ved en sirkulær konvolusjon. Forslaget her er å lage en kunstig forsinkelse av vevsresponsen for alle voksler. På dette viset vil aldri negativ forsinkelse forekomme, samtidig som oscillasjonseffekten vil unngås, dersom et stort nok skift implementeres.



# Kapittel 3

## Metode

Den første delen av arbeidet har vært simuleringer for å teste ut metodene i en setting hvor fasiten vites på forhånd. Dette er så blitt forsøkt validert i klinisk bildemateriale, der dette har vært mulig.

Alle simuleringer er skrevet i MatLab R2008a(The Mathworks, Natick, MA, USA). Det meste av arbeidet med de kliniske bildene har også blitt gjort her. Eksempler på programmene som er brukt er gitt i appendiks(A.2). Til mer visuell bildehåndtering ble det brukt dedikert programvare (nordicICE, NordicNeuroLab AS, Bergen).

### 3.1 Simuleringer

For å teste ut flest mulig sider ved dekonvolusjonsproblematikken og de aktuelle regulariseringsmetodene, ble det i første omgang laget simuleringer av kontrastkurver med varierende parameteroppsett. Mange av parametrene ble bestemt etter først å ha konsultert bildemateriale fra DSC-opptak, dette bildematerialet er presentert i seksjon 3.2.1. Disse simulerte kurvene ble dekonvoluert med forskjellige metoder og den resulterende residualfunksjonen ble brukt til å estimere de perfusjonsrelaterte parametrene: CBF, CBV og MTT. Området som først og fremst er blitt belyst er hvordan metodene presterer ved endring av en av parametrene i de simulerte kurvene. Det vil si om den klarer å gjenskape og differensiere mellom perfusjonsverdier for forskjellig CBF, CBV, MTT og SNR. I tillegg er det sjekket hvor stabile metodene er for endring i AIF, og endring i tidsoppløsning.

I tillegg til simuleringer på dekonvolusjonsmetode er det blitt gjort simuleringer på forskjellig tidsoppløsning i DSC-MRI og hvordan dette påvirker parameterberegninger.

#### 3.1.1 Generelt simuleringsoppsett

Det ble først simulert en AIF som en normalisert gamma-variate[26].

$$Ca(t) = C_{max} \frac{t^\alpha * e^{-\frac{t}{\beta}}}{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)^\alpha e^{-\alpha}} \quad (3.1.1)$$

der  $\alpha$  og  $\beta$  er parametre som bestemmer fasong på gammafunksjonen,  $C_{max}$  er en konstant for å bestemme høyden. Deretter ble det simulert en residualfunksjon på eksponentiell form

$$R(t) = e^{-\frac{t}{MTT}} \quad (3.1.2)$$

Formen på residualfunksjonen er ikke mulig å vite *a priori*, men det er antatt at en eksponentiell funksjon er generell nok for å belyse de aktuelle problemstillingene. De to simulerte kurvene ble konvoluert for å beregne vevsresponsen.

$$Cv(t) = F * Ca(t) \otimes R(t) \quad (3.1.3)$$

Alle de underliggende kurvene ble simulert med en samplingstid på 0.01s og senere nedsamlet for ønsket repetisjonstid (TR). Dette ble gjort for at det underliggende konvolusjonsproduktet,  $Cv$ , skulle være en glatt funksjon. Etter denne nedsamplingen ble det lagt på støy tilsvarende ønsket SNR-faktor. For å simulere støy mest mulig realistisk ble det laget SNR-kart av kliniske data. Dette er beskrevet i seksjon 3.2.2. SNR ble definert som maks signal utslag dividert på standardavvik i grunnsignalet (signalet før kontrast). Fra de genererte kartene ble det sjekket støynivå. I tillegg ble grunnsignalet fra DSC-opptakene undersøkt for støyfordelingen. På dette grunnlaget ble støyen i simuleringene laget som en vektor med tilfeldige tall med gjennomsnitt 0 og standardavvik 1, ganget med maks av kurven, dividert med ønsket SNR.

$$C = C + rand * \frac{C_{max}}{SNR} \quad (3.1.4)$$

Dette vil gi normalfordelt støy. Denne metoden har fordelen at det vil gjøre det enklere å justere SNR i simuleringene, men ulempen at en økning i perfusjonsverdier som gir høyere  $Cv$  vil føre til høyere støy. I en MR-undersøkelse vil nødvendigvis vokse med høyere CBF ha en jevnt over lavere støy. Simuleringene som ser på effekten av forskjellig CBF vil derfor ikke nødvendigvis være representativt for forskjellige CBF-verdier i en undersøkelse.

Det ble laget 500 forskjellige støyrealiseringer for både vevs-kurver og AIF. For hvert par av kurvene som ble dekonvoluert er det også introdusert en tilfeldig forskyving  $\delta t < TR$ . Dette ble gjort for å unngå systematiske effekter av nedsamplingen.

### 3.1.2 Beregning av perfusjonsparametre

Etter å ha lagt til støy og nedsamlet kontrastkurvene ble de dekonvoluert med en av metodene gjennomgått i 2.3 for å finne residualkurven skalert med  $F$ ,  $R'(t) = F * R(t)$ . Det ble så antatt at det beste estimatet for CBF er å anta  $R_{max} = 1$ , som gir

$$F = R'_{max} \quad (3.1.5)$$

Denne antagelsen er nødvendig siden forsinkelser, dispersjon og dekonvolusjonsprosessen forhindrer at  $R(0)'$  vil gi et gyldig estimat på CBF, som påpekt i seksjon 2.2.4. CBV ble beregnet med to metoder, både som areal under vevsresponsen normalisert med hensyn på arteriefunksjonen

$$V_1 = \frac{\int_{t=1}^T Cv(t) dt}{\int_{t=1}^T Ca(t) dt} \quad (3.1.6)$$

som dermed er uavhengig av dekonvolusjonsmetode, og som arealet under residualfunksjonen

$$V_2 = \int_{t=1}^T R'(t) dt \quad (3.1.7)$$



Sammenhengen mellom disse ligningene er gitt i 2.2.4, de blir heretter referert til som metode 1 (3.1.6) og metode 2 (3.1.7). Teoretisk sett skal integralet av residualfunksjonen gå fra  $t=1$  til  $t=T$ , der  $T$  er lengden på billedopptaket. Ved bruk av en block-circulant metode er vektorene dobbelt så lange, og i tilfellet med en fouriertransformasjon er det standard å padde vektorene opp til en toerpotens. I disse tilfellene har volumberegningen vært gjort over hele vektoren. Dette er et mye mer robust estimat, ettersom CBV-beregningen ellers hadde blitt en funksjon av metode, forsinkelse og dispersjon. For en numerisk tilnærming til integralet er det brukt en trapes metode[19].

F og V ble så brukt til å beregne henholdsvis CBF og CBV ved ligning 2.2.11. MTT ble beregnet utifra disse med sentralvolumprinsippet

$$MTT = \frac{CBV}{60 * CBF} \quad (3.1.8)$$

Siden det er to metoder for å estimere CBV, er det også to metoder for å estimere MTT. Men som vist i 4.1.2 vil dette kun være utslagsgivende for dekonvolusjon i fourierrommet, og alle MTT-beregninger er gjort med CBV fra metode 1. I tillegg ble det beregnet en forsinkelses-parameter som viser positiv eller negativ forsinkelse mellom vevsrespons og AIF. Denne parameteren er estimert til tiden ved  $R_{max}$  og vil i tillegg til forsinkelse mellom kurvene være påvirket av dispersjon mellom arterie og vev, samt dekonvolusjonsmetode.

### 3.1.3 Dekonvolusjon i fourierrommet

For regularisering i fourierrommet ble blant annet metoden til Kjølby et al. [13] benyttet. Denne metoden krever at det blir laget et regulariseringsparameterkart. Dette ble gjort ved å simulere 500 støyrealisjoner per parametersammensetning av SNR i AIF,  $\beta$  og tidsoppløsning, og finne frekvensen der errorkurven (ligning 2.3.9) var minimum. Disse simuleringene er gjort ti ganger for å finne en midlet regulariseringsparameter. I [13] er det gjort simuleringer med gamma-fit for å relatere  $\beta$ -parameteren i en simulert AIF til bredden ved halv-maksimum. Denne sammenhengen ble i den studien satt til FWHM(Full Width at Half Maximum)  $\approx \beta\sqrt{1+\alpha}$ , med  $\alpha = 3$ , og ble ikke testet noe videre.

Parametervalg på  $\beta$  ble bestemt etter målinger i kliniske data. Det ble først antatt at det er støynivået i AIF som er den utslagsgivende faktoren i dekonvolusjonsprosessen. For å verifisere dette ble det laget regulariseringsparameterkart for forskjellige parameterverdier av SNR i vev, disse kartene ble så sammenlignet for utslagsgivende effekt. Det viste seg at dette hadde mer signifikans enn støy i AIF, og fourier-dekonvolusjonen ble gjort med det utvidede kartet. Dette førte til at denne metoden ble en vokselvis regulariseringsmetode, dvs. endret regulariseringsnivå for forskjellige vokslar innen en undersøkelse.

Filteret til Kjølby ble laget ved å simulere over varierende MTT, og sette regulariseringsparameteren som et snitt av disse. Dette er ikke gjort i denne oppgaven, hvor en fast MTT=4s er brukt. Det er usikkert hvor mye dette har å si for resultatet, ettersom det uansett kun vil settes en regulariseringsparameter for varierende MTT.

På grunn av arbeidet med å bestemme bredden på AIF'er for hånd ble det testet ut om den samme regulariseringen kunne oppnås med et strengt filter, som ville variere mindre med parameter i undersøkelser. Filteret som ble brukt til dette var det modifiserte wienerfilteret. Dette var da et globalt filter, som ikke endres innen en undersøkelse.

De tre metodene som ble testet med fourier-dekonvolusjonen var dermed

- Fermi-filter, heretter referert til som FTfermi
- Trunkeringsfilter, heretter referert til som FTtrunkering
- Wienerfilter, heretter referert til som FTwiener

Der de to første ble brukt i forbindelse med regulariseringsparameterkartet. I både FTfermi og FTwiener er det parametre som må bestemmes (ligning 2.3.10 og 2.3.12).  $\kappa$  ble satt til 10 etter testing på størrelsesorden. For å skalere wienerfilteret og finne  $\lambda(\omega)$  fra ligning 2.3.12, ble det sammenlignet med fermifilteret for  $\beta = 1.50$ , og  $\text{SNR} = 15$ , og empirisk regulert til det hadde omtrent samme bredde. Resultatet ble  $\lambda(\omega) = 5 * \kappa * \omega$ .

### 3.1.4 Dekonvolusjon ved trunkering av singulærverdier

Ved en global trunkering av singulærverdier er det testet to metoder. Den ene er å kutte skarpt av ved en valgt singulærverdi og sette de lavere singulærverdiene til null. Den andre metoden som har som mål å begrense oscilleringene i residualfunksjonen er satt til å vekte de lavere singulærverdiene med en faktor tilsvarende en Tikhonov-filterfaktor, ettersom dette gir en jevn nedvekting. Metodene er dermed

- Skarp trunkering, med kutt av singulærverdier, heretter referert til som SVDkuttet

$$\begin{aligned} \varphi_i &= 1 & i &\leq i_{trunk} \\ \varphi_i &= 0 & i &< i_{trunk} \end{aligned} \quad (3.1.9)$$

- Vektet trunkering, med vekting av de minste singulærverdiene, heretter referert til som SVDvektet

$$\begin{aligned} \varphi_i &= 1 & i &\leq i_{trunk} \\ \varphi_i &= \frac{2\sigma_i}{\sigma_i^2 + \lambda_{reg}^2} & i &> i_{trunk} \end{aligned} \quad (3.1.10)$$

$i_{trunk}$  er satt til der hvor  $\sigma_i$  blir mindre enn en fraksjon av  $\sigma_{max}$ .  $\lambda_{reg}$  er satt til den samme verdien, da dette gir en gradvis damping i ønsket størrelsesorden. Ved å sette inn dette ses behovet for 2-tallet, som fører til at overgangen  $\varphi_{i_{trunk}}$  til  $\varphi_{i_{trunk}+1}$  blir jevn. Simuleringer er gjort for å sjekke implikasjonen av å variere denne fraksjonen. Ellers er det i simuleringene som er gjort satt en trunkeringsfaktor på  $0.2 * \sigma_{max}$  som brukt i av Østergaard et al.[32].

### 3.1.5 Dekonvolusjon ved iterativ Tikhonov

Metoden for iterativ Tikhonov er basert på regulariseringspakken i MatLab til P.C.Hansen[10], men er blitt omskrevet for tilpasning til DSC-MRI for bedre stabilitet. Dette ble gjort ved at starten på den iterative analysen ble satt fra  $\lambda = 0.05 * \sigma_{max}$ , da det regnes med at dette er minimum regularisering som trengs i denne støy-situasjonen. Det ble også satt en betingelse om strengest mulig regularisering dersom L-kurven ikke finner en løsning, for å heller dempe enn å forhøye mulig støy i et MR-bilde. Det ble testet ut to forskjellige metoder for Tikhonov, standard SVD med regularisering på normen  $\|\mathbf{x}\|_2$ , heretter referert til som TIKHstandard. Og generell SVD med regularisering på normen  $\|\mathbf{Lx}\|_2$ , hvor  $\mathbf{L}$  er

en diskret approksimasjon til den første deriverte, heretter referert til som TIKHgenerell. På grunn av ustabile haler av residualfunksjonen ved denne metoden, som førte til store avvik i beregnet CBV, ble det brukt en matrise med grensebetingelse 0, for  $t=T$ . Denne matrisen er på formen

$$L = \begin{bmatrix} -1 & 1 & \cdots & 0 \\ 0 & -1 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & \cdots & -1 & 1 \\ 0 & \cdots & 0 & -1 \end{bmatrix} \quad (3.1.11)$$

Starten på den iterative analysen ble for deriveringsnormen satt til  $\lambda=0.001*\sigma_{max}$ . Dette var fordi den generelle dekomposisjonen ga svært høy  $\sigma_{max}$  og førte til overregularisering av residualfunksjonen.

### 3.1.6 Forsinkelser

For å undersøke matrise-formalismen for effekter ved forsinket AIF, ble det simulert vevs-responser med forskyvning fra -4 til 10 sekund i forhold til AIF. Disse ble dekonvoluert med de fire metodene

- Standard matrise
- Block-circulant matrise
- Standard matrise med tidsforskjøvede vevskurver
- Fourier-dekonvolusjon

for sammenligning. Både block-circulant matrise og metoden med tidsforskjøvede vevskurver er forklart i seksjon 2.3.4. Den block-circulante matrisen ble laget som matrisen 2.3.28, der det ble brukt en padding lik lengden av vektoren  $p=T$ . Tidsforskyvningen av vevskurvene ble gjort med ti punkter, som ble beregnet til å være nok for å unngå de verste oscillasjonene forbundet med den lineære dekonvolusjonen, selv med 4s negativ forsinkelse. Alle matrisemetodene ble regularisert med TIKHstandard (2.3.22). Det er antatt at en annen regulariseringsmetode ville gitt tilsvarende resultater.

Det er i tillegg gjort en sjekk på hvordan oscillasjonene til standard matrise metode oppfører seg med større positiv forsinkelse, for å validere metoden med tidsforskjøvede vevskurver. Dette er gjort ved å finne maksimumet på residualfunksjonen etter dekonvolusjon med støyfrie kurver og en SVDkuttet med regulariseringsparameter på  $0.2*\sigma_{max}$ . Denne er sammenlignet med block-circulant metode.

### 3.1.7 Samplingskrav

Undersøkelse av samplingskravet i DSC ble gjort ved å nedsample kurvene til samplingstid fra 0.5s opptil 8.0s. Disse ble dekonvoluert med SVDkuttet, da denne metoden var svært stabil for forskjellig tidsoppløsning (figur 4.1.13).

Sammenhengen mellom samplingstid og perfusjonsberegninger ble undersøkt ved forskjellig MTT og  $\beta$ , som er parametrene som har mest å si for bredden på henholdsvis vevsrespons og AIF. Det er dermed disse parametrene som styrer bredden i fourierrommet og har innvirkning på samplingskravet.

## 3.2 Validering i kliniske data

Arbeidet med kliniske bilder har først og fremst blitt brukt for å validere resultatene i simuleringene. Det ble også brukt for grunnlag for en del parametervalg i disse.

### 3.2.1 Bildemateriale

Det har blitt jobbet med to sett av klinisk bildemateriale for analysen av bildene. Det første settet har blitt tatt opp i forbindelse med en pågående studie der pasienter med høygradige gliomer følges opp med gjentatte MR-undersøkelser (inkludert DSC-MRI) før/under og etter radio-kjemoterapi. Alle utenom en pasient er opererte, av denne grunn er DSC-bildene tatt med SE-EPI for å unngå artefakter fra metallclipsene etter operasjonen. Dette gjør at bildene er noe mer støyete enn det som kan oppnås med GRE-EPI. Dette materialet besto av totalt åtte pasienter med fem til ni undersøkelser hver (56 undersøkelser til sammen). Det var i første omgang dette settet som ble studert, og mange av parametrene i simuleringene ble satt etter undersøkelser av disse bildene. På grunn av den relativt lave SNR i disse datasettene ble det også inkludert data fra 101 pasienter med uopererte gliomer der det var gjort GRE-EPI opptak.

I tillegg til å være grunnlag for parametervalg i simuleringene ble den første studien brukt til sammenligning av dekonvolusjonsmetoder og undersøkelse av forsinkelses-effekten. Fra denne studien ble det brukt gjennomsnittlige verdier fra hele undersøkelser og verdier fra ROI'er (region of interest), plukket ut for hånd fra grå og hvit substans. Den andre studien ble brukt til arbeidet med nedsampling av tidsserier og analyse av korrelasjon mellom CBF-verdier og  $\sigma_{max}$ . Fra denne studien ble det beregnet masker som skilte hele hjernen i grå og hvit substans. Sekvensparametre for de to settene er gitt i tabell 3.2.1.

### 3.2.2 Signalkonvertering og dekonvolusjon

Først ble dynamiske rådata omgjort til  $\Delta R_2$ -bilder som i ligning 2.2.4. I denne prosessen ble det også anvendt et støyfilter basert på Otsu's metode. Denne metoden består i å finne en terskelverdi mellom to histogramfordelinger av pikselverdier i et bilde. Det er antatt at denne terskelverdien korresponderer til et skille mellom områder med signal og områder med kun støy, alle vokslar under denne terskelverdien ble satt til null. SNR ble beregnet vokselvis fra kontrastkurvene ved å se på maks signalutslag dividert på standardavviket i grunnsignalet, omtrent 8-10 punkter for hver undersøkelse. Det ble så generert SNR-kart til bruk for estimering av støynivå, og for bestemmelse av regulariseringsparameteren til dekonvolusjonsmetodene FTfermi og FTtrunk.

Det ble så funnet en AIF, dette ble gjort ved å finne vokslar med høy konsentrasjon og tidlig bolus ankomsttid. Dersom det var mulig ble disse vokslene funnet i området hvor

Parameter	Studie 1	Studie 2
Skann-type	DSC	DSC
Sekvens	SE-EPI	GRE-EPI
Feltstyrke	3.0T	1.5T
Flipp-vinkel	90°	90°
TE	70.0ms	40.0ms
Tidsoppløsning	1.33s	1.50s
Oppløsning	128x128piksler	128x128piksler
Pixel-vidde	1.9x1.9mm	1.8x1.8mm
Snitt-tykkelse	4mm	5mm
Antall snitt	13	varierende
Antall undersøkelser	56(8 pasienter)	101
Kontrastmiddel	Gadovist	Gadovist
Kontrastmiddel dose	0.1 mmol/kg	0.2 mmol/kg

**Tabell 3.2.1:** Sekvensparametre i DSC-opptakene

de store arteriene entrer hjernen. For å verifisere at disse vokslene tilhørte arterier ble de visuelt inpsisert og sjekket for forsinkelser i forhold til den gjennomsnittlige vevsresponsen. Den endelige AIF'en ble funnet fra gjennomsnittet av 3-5 voksler. Disse ble så undersøkt for å finne bredden ved halvt maksimum, for å beregne  $\beta$ -parameteren for dekonvolusjon ved hjelp av regulariseringskartet. I tillegg ble det funnet gjennomsnittlig høyde av AIF, og undersøkt hvilket SNR-nivå disse lå på.

CBF-, CBV-, MTT- og forsinkelseskart ble så laget for dekonvolusjonsmetodene

- FTfermi
- FTwiener
- SVDkuttet med tidsforskjøvete vevskurver
- TIKHstandard med standard matrise
- TIKHstandard med tidsforskjøvete vevskurver

For å begrense støy ble voksler med en forsinkelse på over 20s eller under -10s satt til null i alle kartene. Dersom slike forsinkelser oppstår vil det enten ikke være en tydelig bolus-passasje i vokselen, eller regulariseringsmetoden har feilet.

De fem utvalgte metodene representerer fire hovedkategorier av dekonvolusjonsmetoder, pluss en metode uten tidskorrigerings for å undersøke implikasjonene av dette. Det ble også beregnet CBV med metode 1, gitt i ligning 3.1.6.

Grunnlaget for å velge TIKHstandard fremfor TIKHgenerell var at denne metoden var lettere å gjøre stabil. Denne stabiliteten ble testet ved at det ble laget kart over regulariseringsparameteren funnet fra L-kurven. I tillegg ble det lagret informasjon om hvor ofte metoden ikke fant hjørnet i L-kurven. Dersom dette hjørnet ikke blir funnet vil regulariseringsparameteren bli satt til en fast prosentdel av  $\sigma_{max}$ . Om dette inntreffer for ofte vil poenget med den iterative analysen bli borte.

SVDkuttet ble valgt fremfor SVDvektet på det enkle grunnlaget at dette er en svært vanlig metode i litteraturen. I tillegg viste ikke simuleringene noen umiddelbar fordel ved bruk av SVDvektet. Fra simuleringene viste FTfermi og FTtrunk seg å være veldig like, og valget falt på FTfermi, grunnet en anelse mindre endring ved forskjellig SNR og  $\beta$ .

### 3.2.3 Sammenligning av metoder

Det ble beregnet masker for hele hjernen for å skille ut mesteparten av støyen. Dessverre var det problematisk å lage masker for å skille ut grå og hvit substans for studie 1, og det lyktes ikke å finne en metode for å gjøre dette. Det ble så lagd histogramfordelinger av hver undersøkelse for hver metode. De verdiene som ble sjekket var gjennomsnitt, standardavvik, øvre percentil og nedre percentil. Det var vanskelig å se noen signifikant forskjell ved disse sammenligningene, sannsynligvis fordi variansen mellom grå og hvit substans er større enn noen innbyrdes forskjell i metodene. På grunn av dette ble det plukket ut ROI'er for hånd tilsvarende grå og hvit substans fra hver undersøkelse. ROI'ene ble funnet fra CBF-kartene laget med TIKHstandard, og brukt for alle kart. Disse ROI'ene ble også brukt i SNR-kartene for å finne midlet støynivå i grå og hvit substans. Siden forskjeller i dekonvolusjonsmetodene var vanskelig å finne ved midling av en større mengde verdier, ble det undersøkt om de var lettere å differensiere på vokselnivå. Alle vokslene i de utvalgte ROI'ene ble derfor plottet mot hverandre på spredningsplott.

Det ble ikke brukt ROI'er fra tumorer grunnet en god del lekkasje i mange av bildene. Behovet for lekkasjekorreksjon ville derfor blitt tydelig. Dette kunne gitt flere usikkerheter i sammenligningen av metoder. ROI'ene som ble funnet for hånd ble derfor valgt fra et område med mest sannsynlighet for normalvev, og helst i den hjernehalvdelen kontralateralt fra tumor.

### 3.2.4 Forsinkelser

Det ble undersøkt hvilken implikasjon den lineære konvolusjonsformalismen har i kliniske data, hvor det er forventet å være flere grunner til forsinkelser. Den mest systematiske effekten av dette, er effekten av opptaksrekkefølgen i EPI-sekvensen. For å undersøke denne ble det laget plott på forsinkelse som funksjon av snitt. Forsinkelsen ble beregnet som middelverdien av forsinkelsen i et helt snitt som igjen ble midlet for 56 undersøkelser. Det samme ble gjort for CBF-beregninger for standard metode, og for sammenligning, tidsforskjøvet metode.

### 3.2.5 Korrelasjon med regulariseringsparameteren

Graden av regularisering i SVDkuttet og SVDvektet vil være fullt bestemt av den største singularverdien  $\sigma_{max}$ . Denne parameteren kommer fra SVD'en gjort på AIF-matrisen, og er derfor en parameter som kommer direkte fra valg av AIF. Fra simuleringene ble det oppdaget at de Tikhonov-baserte metodene også vil være affektert av en endring i AIF. Det ble derfor undersøkt om dette kan gi utslag i beregning av CBF-verdier i kliniske kart. Testen ble gjort ved å beregne gjennomsnittlige CBF-verdier fra grå og hvit substans. I denne prosessen ble det lagret informasjon om AIF'ene som ble brukt til dekonvolusjon.

Relevant informasjon ble satt som areal under kurve av AIF og  $\sigma_{max}$  (beregnet etter en SVD). Det ble så laget spredningsplott av de beregnede CBF-verdiene som funksjon av de forskjellige parametrene fra AIF. I tillegg ble det beregnet Spearmans korrelasjonskoeffisient for de gjennomsnittlige verdiene og deres korrelasjon med  $\sigma_{max}$ . Det ble brukt Spearmans korrelasjonstest fremfor den mer kjente Pearsons korrelasjonstest, da denne er en ikke-parametrisk metode og forutsetter ikke normalfordeling. Denne testen ble gjort med metoden SVDkuttet, TIKHstandard og, for sammenligning FTwiener.

### 3.2.6 Samplingskrav

Bildene fra studie 2 hadde en opprinnelig samplingstid på 1.5s, og ble nedsamlet til intervallene 3.0s, 4.5s, 6.0s og 7.5s. Denne nedsamplingen ble foretatt ved å beholde bildene til grunnsignalet, og fra og med ankomsttiden til bolusen ble ønsket antall bilder midlet. Denne midlingen vil ha en effekt ved at den også midler støyen, som siden den er normalfordelt rundt null, vil i praksis si mindre støy i signalene. Det er antatt at dette kan representere den mulige høyere SNR som kan oppnås dersom det benyttes lavere tidsoppløsning i signalopptaket. Fordi pre-bolus bildene ble beholdt var det ikke mulig å bruke den tidligere definisjonen av SNR som baserte seg på standardavvik i prebolus bilder. På grunn av de kortere opptakene ble det også svært vanskelig å benytte halen av signalet til å tallsette denne parameteren. I tillegg er det vanskelig å si hvor mye bedre SNR som vil kunne oppnås med en reell lavere tidsoppløsning. Det ble derfor ikke sjekket hvor godt samsvar denne midlingen ville hatt med et reelt klinisk opptak.

Parameterkartene som ble laget var av CBF, CBV og MTT. Fra disse kartene ble det beregnet midlede verdier for hver undersøkelse fra grå og hvit substans. Spredningsplott ble så laget for å sjekke hvor godt de nedsamplede verdiene stemte overens med referanse samplingen på 1.5s.





Del II

Resultater



## Kapittel 4

# Resultater

### 4.1 Resultater fra simuleringer

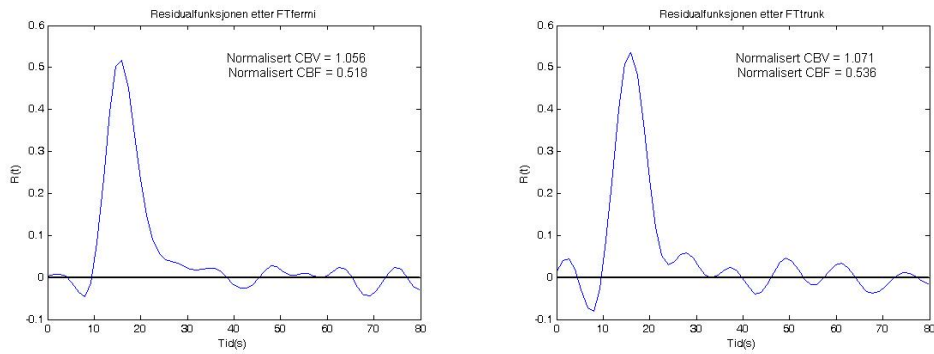
I tabell 4.1.1 er det gitt en oversikt over parameterverdier ved simuleringer. Disse er brukt som en standard, og gjelder med mindre annet er oppgitt. De kliniske verdiene som CBF, CBV og MTT er ment å representere typiske verdier i hjernen. TR-tiden som er brukt er den samme som i de undersøkte kliniske data(studie 1), og verdiene for SNR,  $C_{max}$  og  $\beta$  er satt etter verdier funnet i de samme dataene.  $\alpha$  er satt etter sammenhengen med  $\beta$  presentert i seksjon 3.1.3. I alle figurer hvor det er oppgitt at en verdi er normalisert er dette med hensyn på simulert verdi.

CBF	50ml/min/100g
CBV	3.33ml/100g
MTT	4s
SNR i vev	15
SNR i AIF	50
TR	1.33s
$\alpha, \beta$	3.0, 1.5
$C_{max}$	20.0
Trunkeringsparameter	$0.2 * \sigma_{max}$

**Tabell 4.1.1:** Parameterverdiene som er brukt i simuleringene med mindre annet er spesifisert.

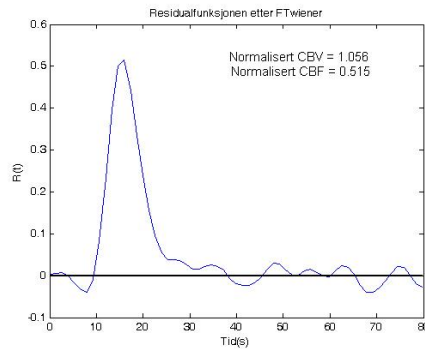
#### 4.1.1 Sammenligning av variantene av dekonvolusjonsmetoder

Det er først sammenlignet hvordan de forskjellige variantene av hovedmetodene oppfører seg på en enkelt residualfunksjon. Dette er vist i figur 4.1.1-4.1.3. Figur 4.1.1 viser den samme residualfunksjonen etter dekonvolusjon med de tre metodene i fourierrommet, FTfermi, FTtrunk og FTwiener. De brukte simuleringsparametrene her er fra tabell 4.1.1. FTwiener ble satt til å være mest mulig likt FTfermi for disse parametrene, noe som vises i hvor identiske residualfunksjonene blir. På samme vis er SVDkuttet og SVDvektet sammenlignet i figur 4.1.2, og i figur 4.1.3 er TIKHstandard sammenlignet med TIKHgenerell.



(a) Eksempel på en residualfunksjon etter trunkering ved FTfermi

(b) Den samme residualfunksjonen etter trunkering med FTtrunk



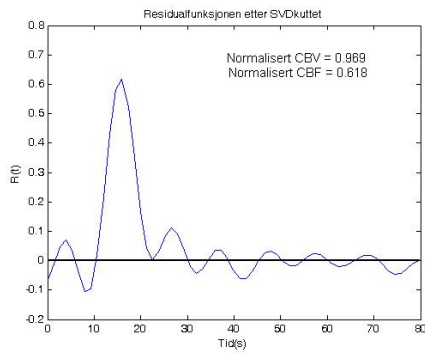
(c) Den samme residualfunksjonen etter trunkering med FTwiener

**Figur 4.1.1:** Figurene viser resultatet av den samme residualfunksjonen etter de forskjellige filtrene i fourierrommet.

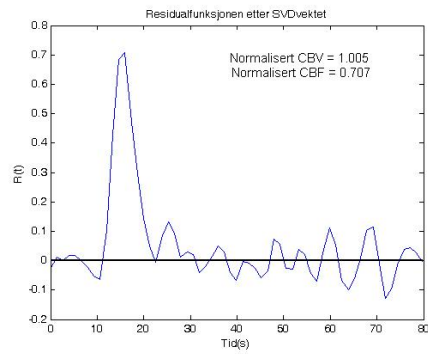
#### 4.1.2 Sammenligning av metoder for endring i parameteroppsett

Det er så vist hvordan metodene presterer på større nivå, med 500 simuleringer, og endringer av parameteroppsett. Resultater fra CBF-, CBV- og MTT-beregninger er vist i stolpediagram. De syv testede metodene er delt opp i to plott etter metoder med filter i fourierrommet og matrise baserte SVD-metoder. De øverste figurene på siden viser CBF, de midterste CBV, og MTT vises nederst på siden. I figur 4.1.4 er alle simuleringene med varierende CBF og resten av parametrene som i tabell 4.1.1. Siden de tre perfusjon-relaterte verdiene er avhengige av hverandre vil en varierende CBF også forandre CBV, dersom MTT er satt til fast verdi, som er tilfellet her. I figur 4.1.5 er CBF satt til en fast parameter, mens MTT og CBV varierer, og figur 4.1.6 viser beregningene for forskjellig SNR. Dette er parametre som varierer innen hver undersøkelse. I tillegg er det i figur 4.1.7 lagd plott på hvordan beregningene varierer for formen på AIF, i dette tilfellet  $\beta$ , som er et mål på bredden. I disse simuleringene vil det også være et indirekte mål på den generelle størrelsen av AIF, gitt som areal under kurve, siden de andre AIF-parametrene er konstante. Det er også sjekket om metodene kan forventes å oppføre seg likt ved forskjellig tidsoppløsning. Resultatene fra dette er vist i figur 4.1.8.

Disse beregningene er svært avhengige av graden av regularisering som bestemmes av regulariseringsparameteren. Alle metodene utenom FTwiener vil ha en regulariseringsparameter, enten direkte eller indirekte, bestemt av parametre i de dekonvoluerte kurvene.

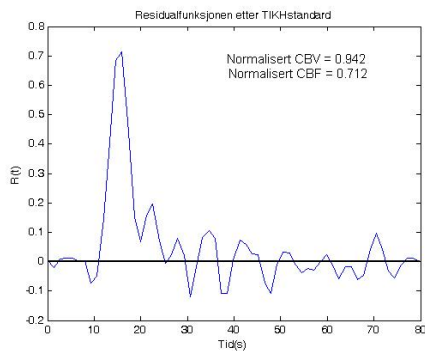


(a) Eksempel på en residualfunksjon etter trunkering ved SVDkuttet

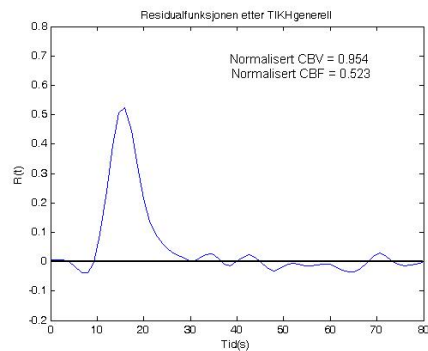


(b) Den samme residualfunksjonen etter trunkering med SVDvektet

**Figur 4.1.2:** Figurene viser resultatet av den samme residualfunksjonen etter SVDkuttet(venstre) og SVDvektet(høyre).



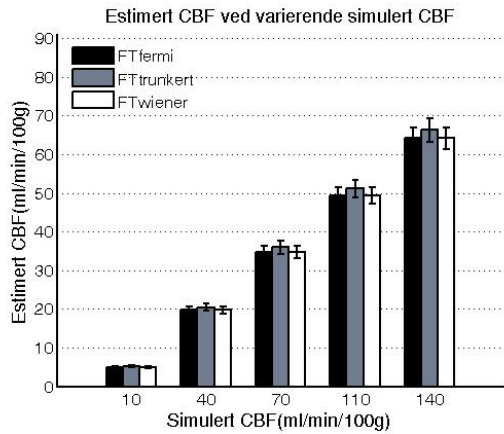
(a) Eksempel på en residualfunksjon etter trunkering ved TIKHstandard



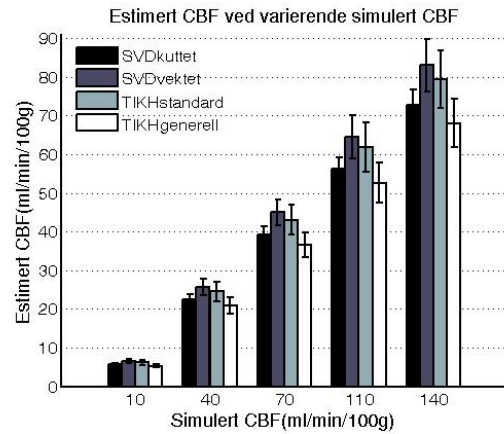
(b) Den samme residualfunksjonen etter trunkering med TIKHgenerell

**Figur 4.1.3:** Figurene viser resultatet av den samme residualfunksjonen etter TIKHstandard(venstre) og TIKHgenerell(høyre).

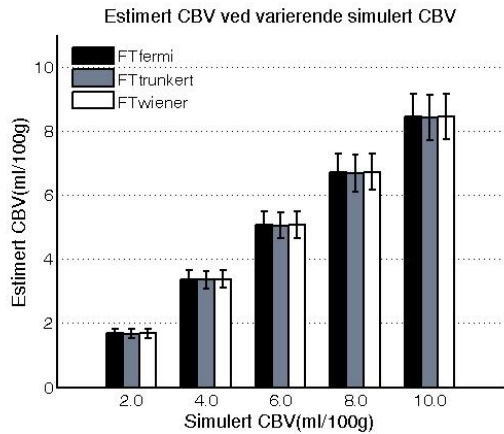
Ved de parametrene som fører til betydelig endring av regulariseringsnivå er det i tabell 4.1.2-4.1.4 oppgitt de aktuelle regulariseringsparametrene. Dette gjaldt parametrene SNR,  $\beta$  og TR. For matrisemetodene er regulariseringsparameteren beregnet som gjennomsnitt ved de 500 simuleringene. Denne parameteren er dimensjonsløs, og en høyere regulariseringsparameter vil gi mer regularisering. For fouriermetodene er den tatt fra det forhånds- slagde regulariseringsparameterkartet, og har benevnningen hertz. En høyere verdi vil her gi mindre regularisering.



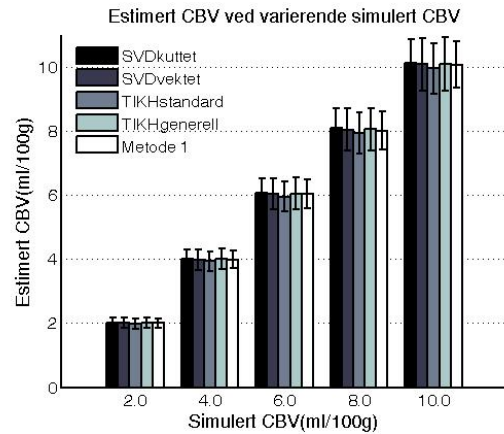
(a) Estimert CBF ved fem CBF verdier beregnet med de tre metodene med fourierdekonvolusjon



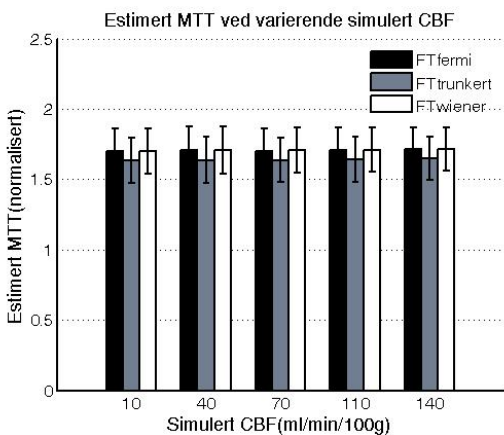
(b) Estimert CBF ved fem CBF verdier beregnet med de fire metodene med matrisedekonvolusjon



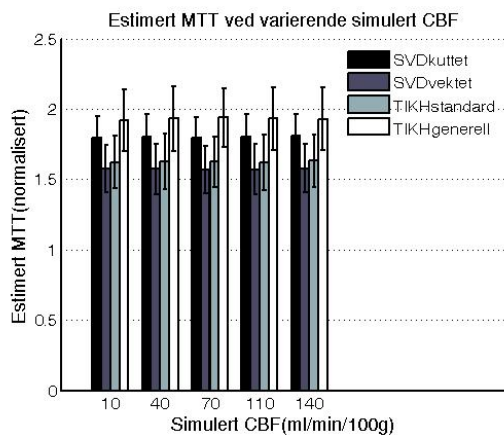
(c) Estimert CBF ved fem CBF verdier beregnet med de tre metodene med fourierdekonvolusjon



(d) Estimert CBV ved fem CBF verdier beregnet med de fire metodene med matrisedekonvolusjon og uten regularisering

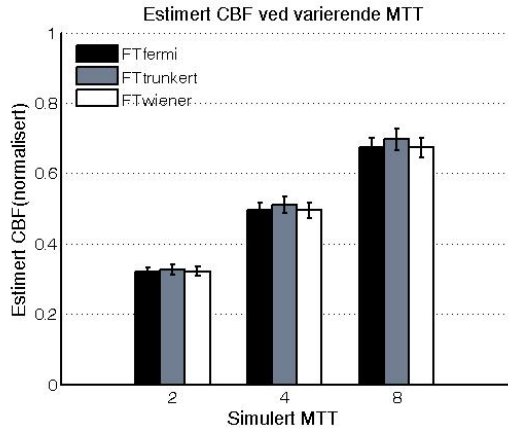


(e) Estimert MTT ved fem CBF verdier beregnet med de tre metodene med fourierdekonvolusjon

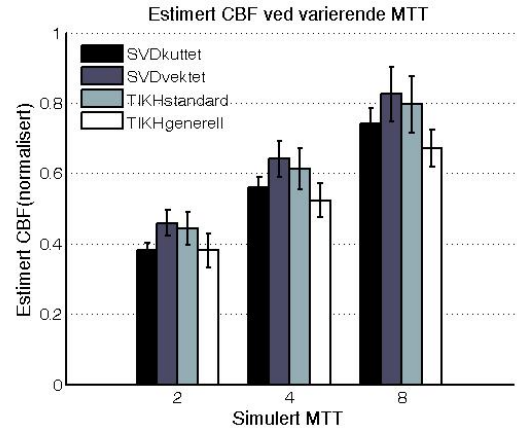


(f) Estimert MTT ved fem CBF verdier beregnet med de fire metodene med matrisedekonvolusjon

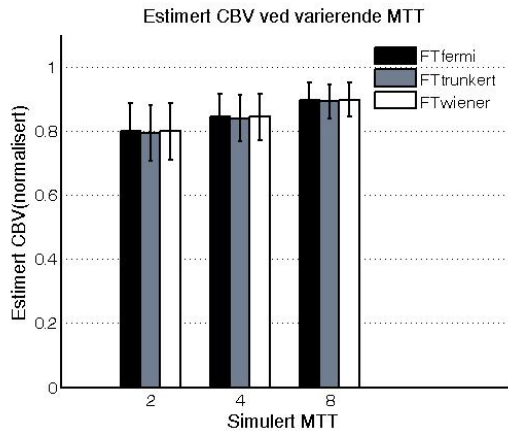
**Figur 4.1.4:** Estimerte hemodynamiske parametre ved variende CBF og CBV.



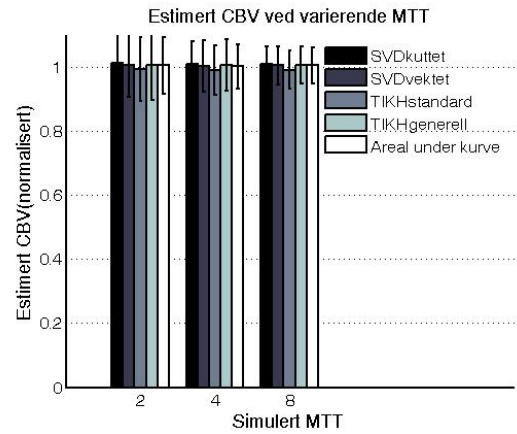
(a) Estimert CBF ved tre MTT verdier beregnet med de tre metodene med fourierdekonvolusjon



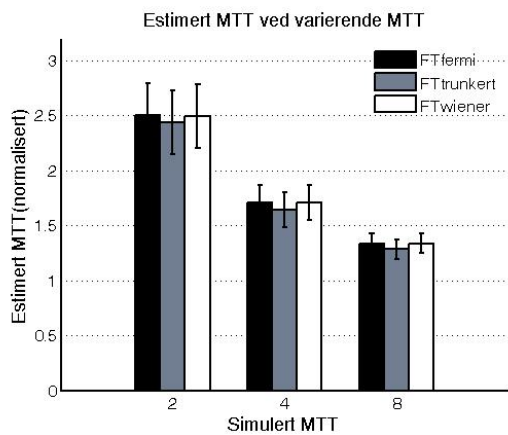
(b) Estimert CBF ved tre MTT verdier beregnet med de fire metodene med matrisedekonvolusjon



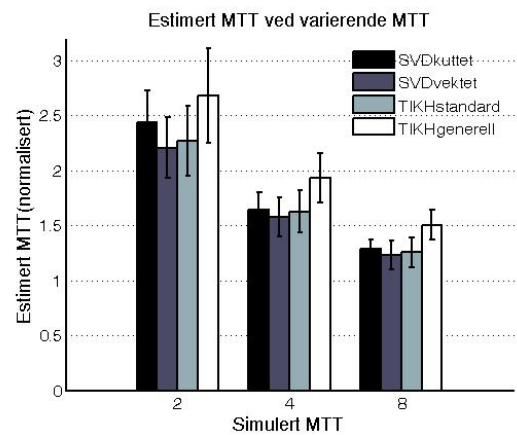
(c) Estimert CBV ved tre MTT verdier beregnet med de tre metodene med fourierdekonvolusjon



(d) Estimert CBV ved tre MTT verdier beregnet med de fire metodene med matrisedekonvolusjon og uten regularisering

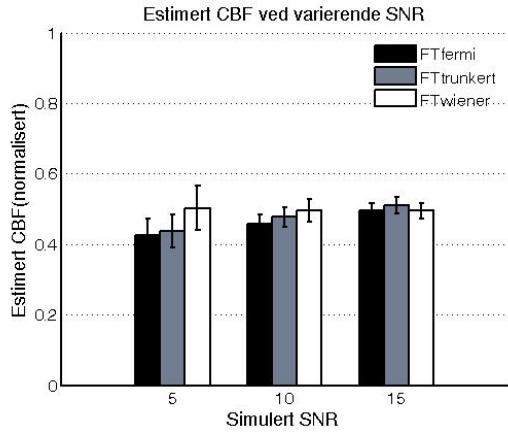


(e) Estimert MTT ved tre MTT verdier beregnet med de tre metodene med fourierdekonvolusjon

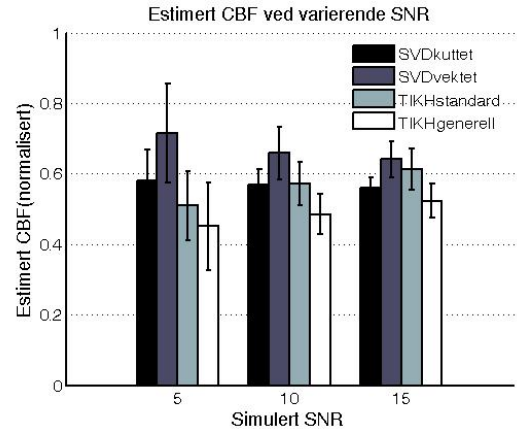


(f) Estimert MTT ved tre MTT verdier beregnet med de fire metodene med matrisedekonvolusjon

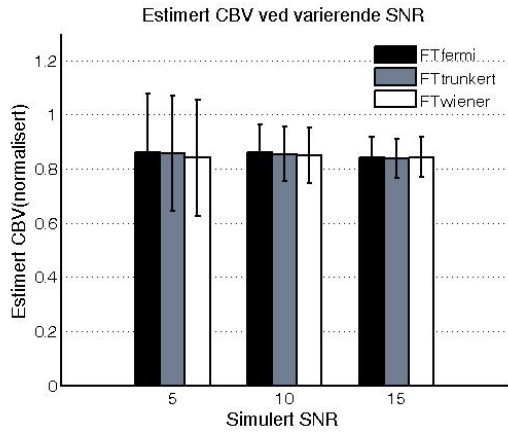
**Figur 4.1.5:** Estimerte hemodynamiske parametre ved varierende MTT og CBV.



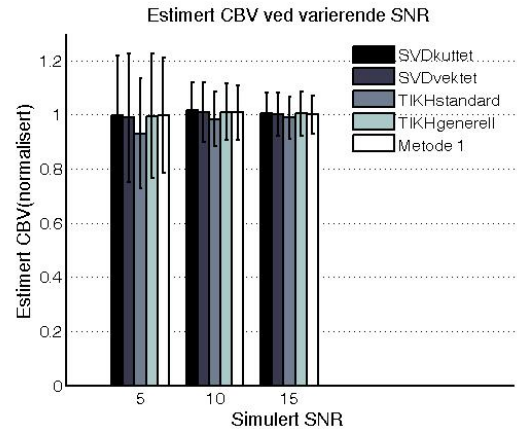
(a) Estimert CBF ved tre verdier for SNR beregnet med de tre metodene med fourierdekonvolusjon



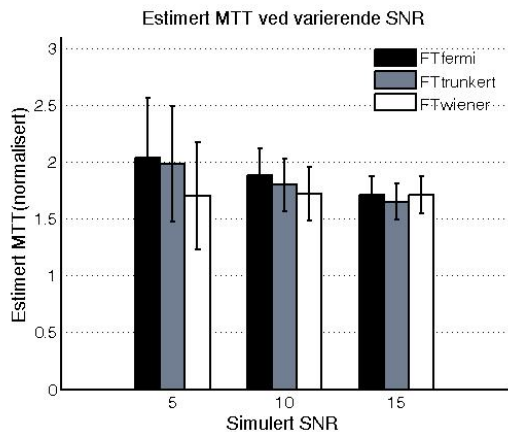
(b) Estimert CBF ved tre verdier for SNR beregnet med de fire metodene med matrisedekkonvolusjon



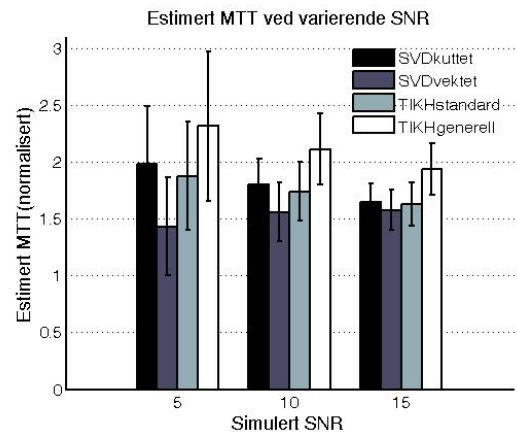
(c) Estimert CBV ved tre verdier for SNR beregnet med de tre metodene med fourierdekonvolusjon



(d) Estimert CBV ved tre verdier for SNR beregnet med de fire metodene med matrisedekkonvolusjon



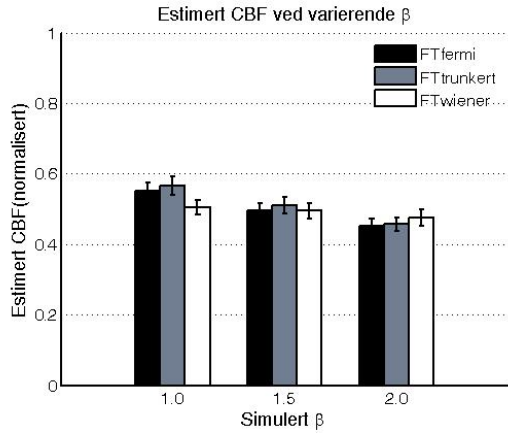
(e) Estimert MTT ved tre verdier for SNR beregnet med de tre metodene med fourierdekonvolusjon



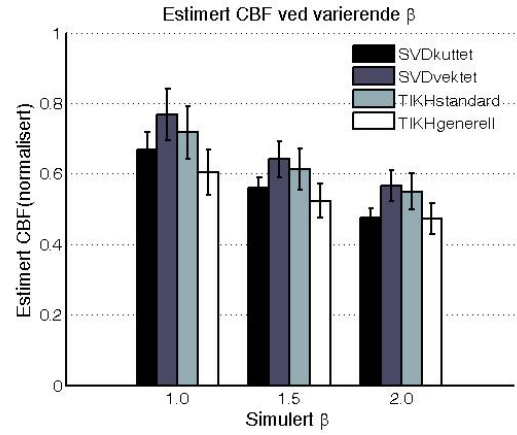
(f) Estimert MTT ved tre verdier for SNR beregnet med de fire metodene med matrisedekkonvolusjon

**Figur 4.1.6:** Estimerte hemodynamiske parametre for varierende SNR.

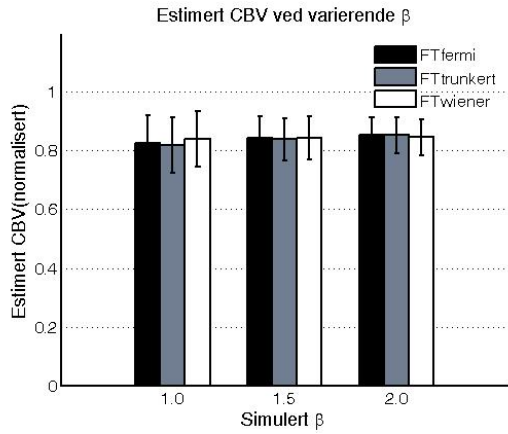




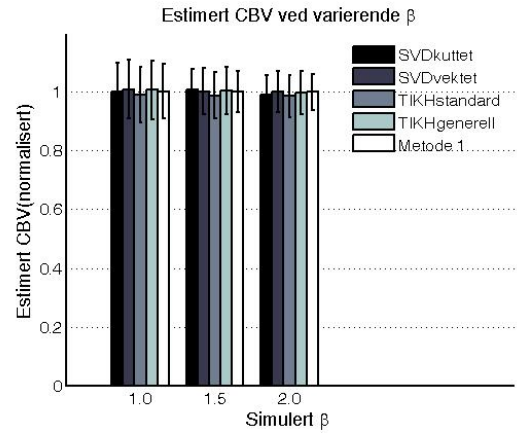
(a) Estimert CBF ved tre verdier for  $\beta$  beregnet med de tre metodene med fourierdekonvolusjon



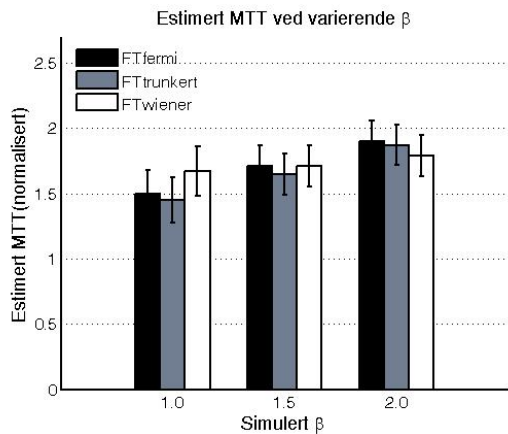
(b) Estimert CBF ved tre verdier for  $\beta$  beregnet med de fire metodene med matrisedekonvolusjon



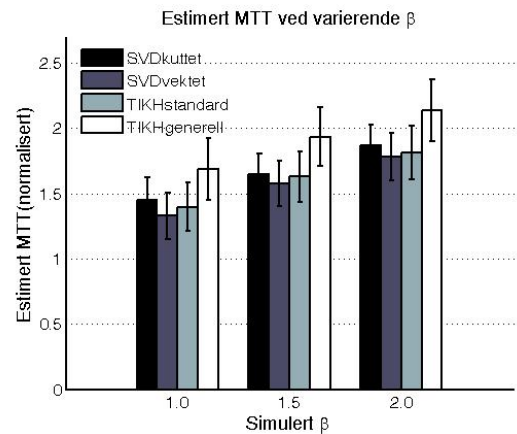
(c) Estimert CBV ved tre verdier for  $\beta$  beregnet med de tre metodene med fourierdekonvolusjon



(d) Estimert CBV ved tre verdier for  $\beta$  beregnet med de fire metodene med matrisedekonvolusjon

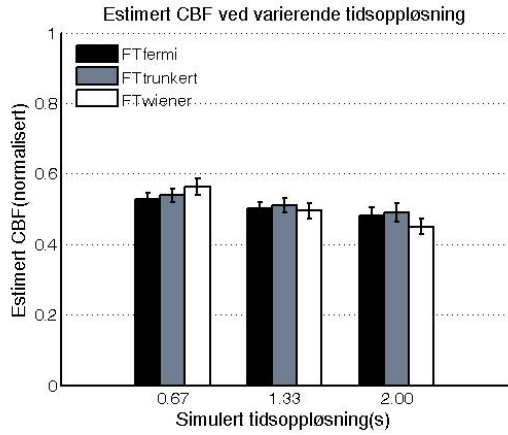


(e) Estimert MTT ved tre verdier for  $\beta$  beregnet med de tre metodene med fourierdekonvolusjon

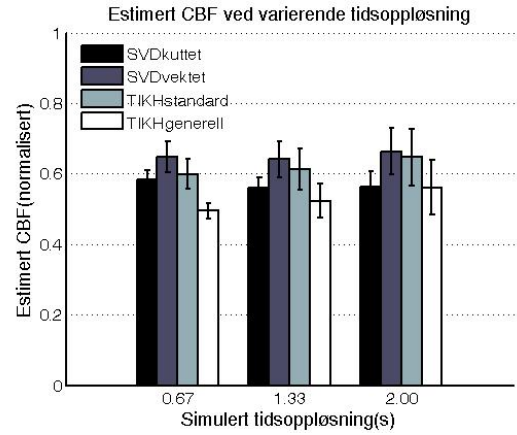


(f) Estimert MTT ved tre verdier for  $\beta$  beregnet med de fire metodene med matrisedekonvolusjon

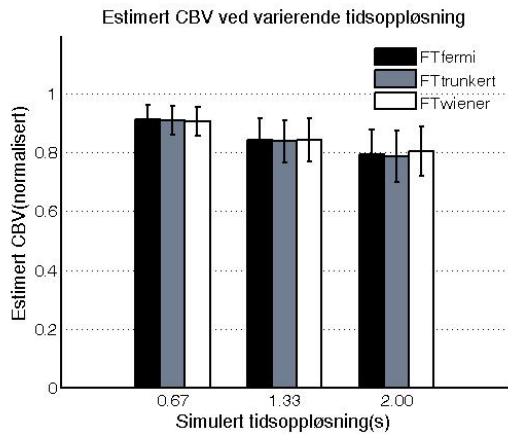
**Figur 4.1.7:** Estimerte hemodynamiske parametre for varierende  $\beta$ .



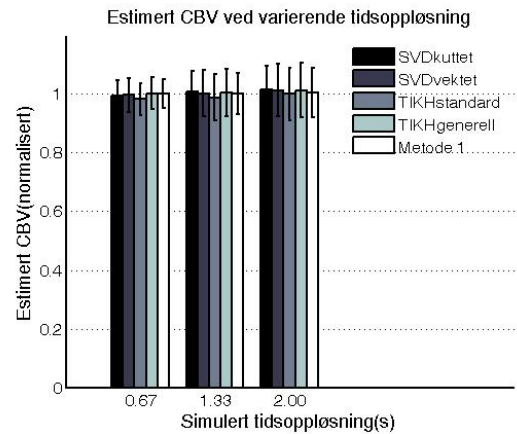
(a) Estimert CBF ved tre forskjellige TR beregnet med de tre metodene med fourierdekonvolusjon



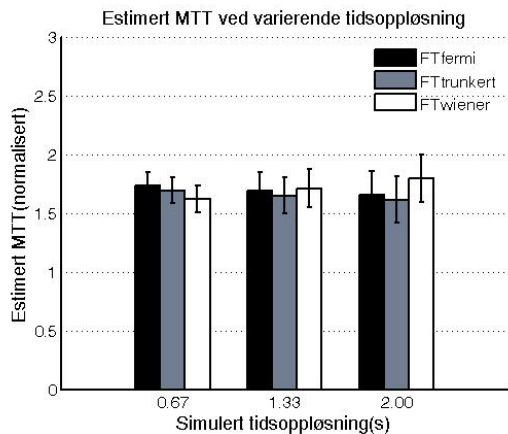
(b) Estimert CBF ved tre forskjellige TR beregnet med de fire metodene med matrisedekkonvolusjon



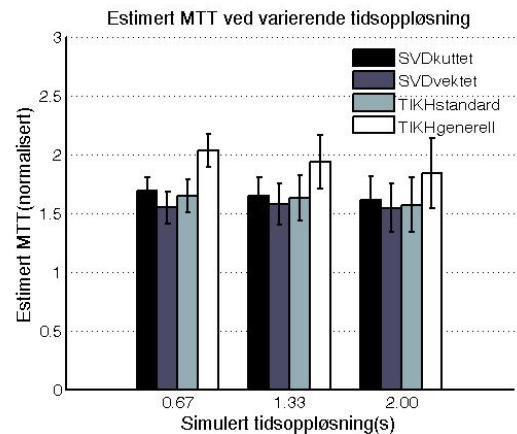
(c) Estimert CBV ved tre forskjellige TR beregnet med de tre metodene med fourierdekonvolusjon



(d) Estimert CBV ved tre forskjellige TR beregnet med de fire metodene med matrisedekkonvolusjon



(e) Estimert MTT ved tre forskjellige TR beregnet med de tre metodene med fourierdekonvolusjon



(f) Estimert MTT ved tre forskjellige TR beregnet med de fire metodene med matrisedekkonvolusjon

**Figur 4.1.8:** Estimerte hemodynamiske parametre for varierende repetisjonstid.

Metode	SNR=5	SNR=10	SNR=15
FTfermi/trunk	0.075Hz	0.084Hz	0.097Hz
SVDkuttet/vektet	26.5±0.47	26.5±0.48	26.6±0.49
TIKHstandard	34.7±5.37	22.1±3.11	15.6±2.42
TIKHgenerell	102.5±40.72	63.3±19.06	41.6±12.29

**Tabell 4.1.2:** Regulariseringsparametre i de forskjellige metodene for varierende SNR.

Metode	$\beta=1.0$	$\beta=1.5$	$\beta=2.0$
FTfermi/trunk	0.12Hz	0.097Hz	0.082Hz
SVDkuttet/vektet	17.8±0.44	26.6±0.49	35.3±0.55
TIKHstandard	11.9±5.05	15.6±2.41	19.0±2.57
TIKHgenerell	26.3±9.35	41.6±12.29	56.8±15.07

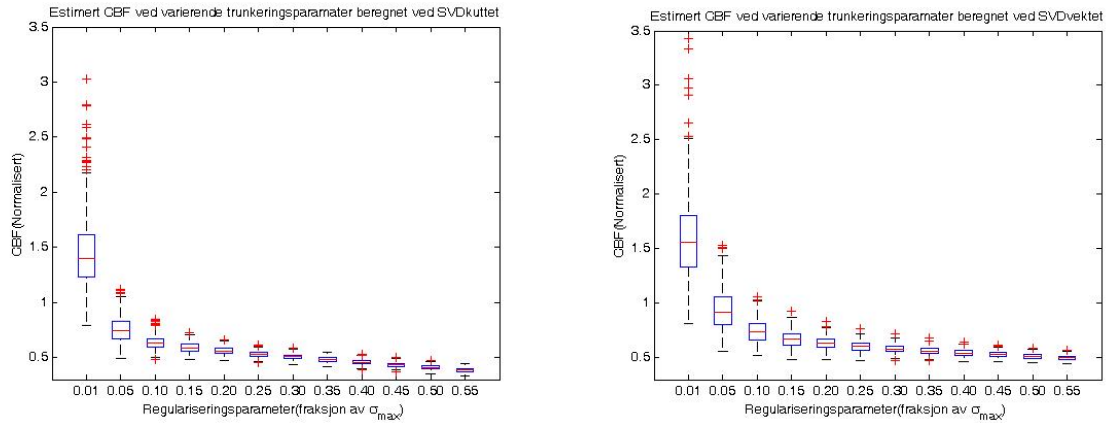
**Tabell 4.1.3:** Regulariseringsparametre i de forskjellige metodene for varierende  $\beta$ .

Metode	TR=0.67s	TR=1.33s	TR=2.00s
FTfermi/trunk	0.106Hz	0.097Hz	0.091Hz
SVDkuttet/vektet	27.9±0.36	26.6±0.49	26.5±0.65
TIKHstandard	17.4±1.38	15.6±2.41	13.7±3.52
TIKHgenerell	104.9±13.03	41.6±12.29	24.5±11.16

**Tabell 4.1.4:** Regulariseringsparametre i de forskjellige metodene for varierende TR.

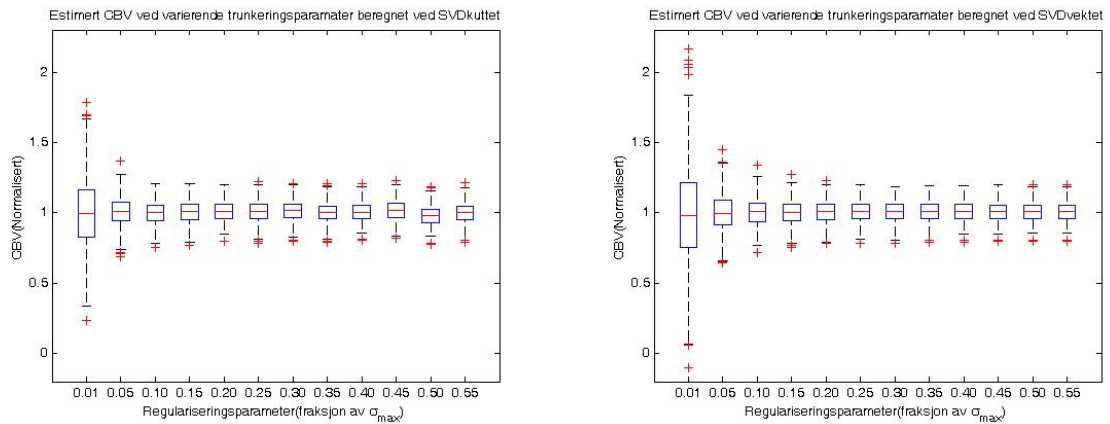
### 4.1.3 Regularisering ved global trunkering av singulærverdier

Metodene som går ut på å trunkere ved singulærverdier er avhengige av den globalt sette trunkeringsparameteren. Dette gjelder SVDkuttet og SVDvektet. Figur 4.1.9 og 4.1.10 viser hvordan beregninger av CBF og CBV avhenger av denne i de to metodene. Trunkeringsparameteren er satt som en varierende prosent av  $\sigma_{max}$ .



(a) Estimert CBF ved forskjellig trunkeringsparameter, (b) Estimert CBF ved forskjellig trunkeringsparameter, SVDvektet.

**Figur 4.1.9:** Variasjon av CBF-estimer som funksjon av trunkeringsparameter

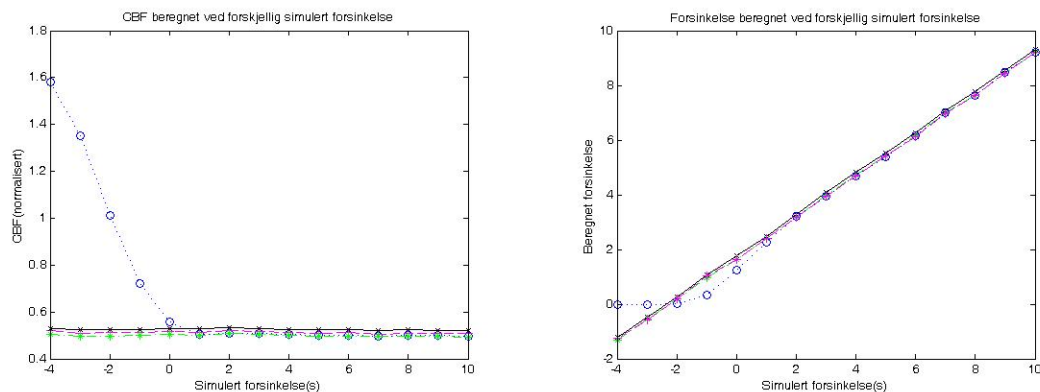


(a) Estimert CBV ved forskjellig trunkeringsparameter, SVDkuttet. (b) Estimert CBV ved forskjellig trunkeringsparameter, SVDvektet.

**Figur 4.1.10:** Variasjon av CBV-estimer som funksjon av trunkeringsparameter.

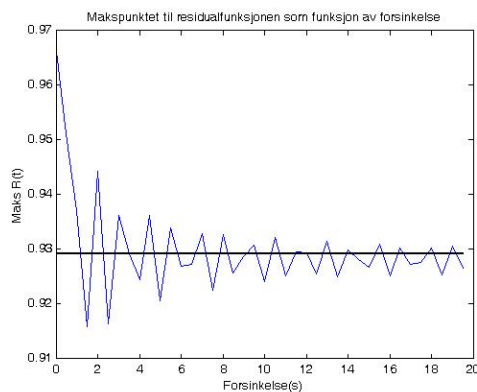
#### 4.1.4 Forsinkelser

Simuleringene her viser forskjellen ved å bruke en standard matriseformalisme og en som antas å ikke være avhengig av forsinkelser. Av de sistnevnte er det testet ut tidsforskjøvet metode, block-circulant metode og fourierbasert metode. Figur 4.1.11(a) viser beregning av CBF, og 4.1.11(b) beregning av forsinkelse ved forskjellig simulert forsinkelse i vevskurve. I figur 4.1.12 er det også vist den oscillerende effekten til standard metode som funksjon av forsinkelse, denne er sammenlignet med block-circulant metode.



- (a) Beregnet CBF som funksjon av forsinkelse, standard matrise formulering er prikket linje med sirkler, de tre andre er tidsforskjøvet metode, block-circulant metode og fourierbasert metode.
- (b) Beregnet forsinkelse som funksjon av simulert forsinkelse, prikket linje er standard matriseformulering, de tre andre er tidsforskjøvet metode, block-circulant metode og fourierbasert metode.

**Figur 4.1.11:** Simulerte beregninger av CBF og forsinkelser, laget med fire forskjellige dekonvolusjonsmetoder.

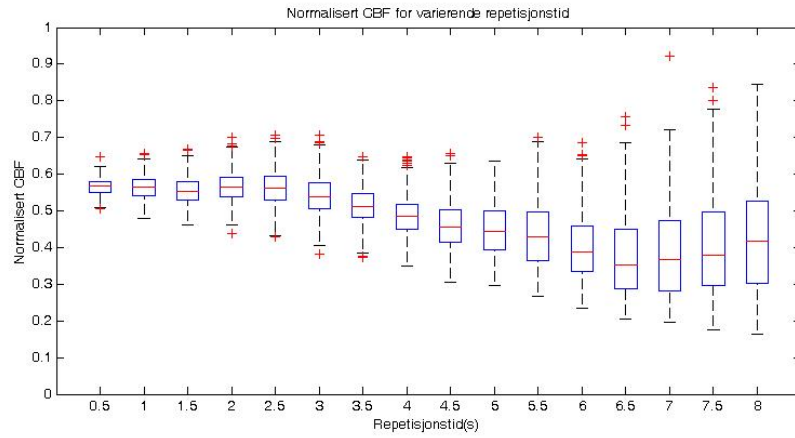


**Figur 4.1.12:** Makspunkt til residualfunksjonen ved økende forsinkelse av vevsrespons. Tykk linje viser den stabile block-circulante metoden, mens tynn linje viser standard metode. Beregningene er gjort fra støyfrie kurver.

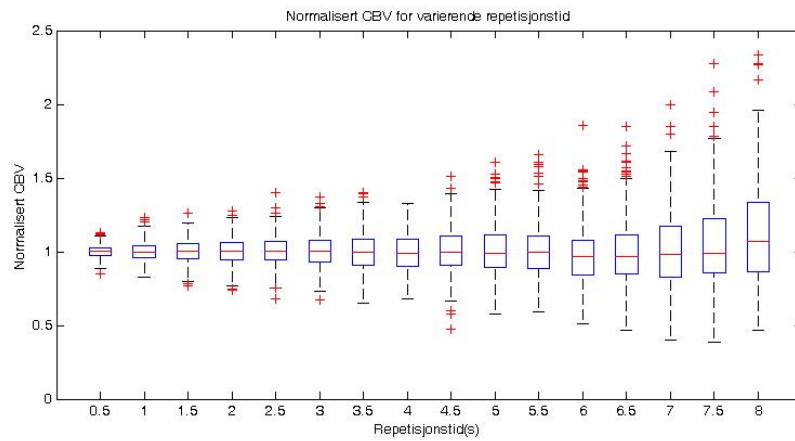
#### 4.1.5 Samplingskrav

Figur 4.1.13 viser simuleringsberegninger av CBF, CBV og MTT ved økende repetisjonstid. Beregningene av CBF er gjort med SVDkuttet og beregningene av CBV er gjort med metode 1. Alle parametre utenom repetisjonstid er satt som i tabell 4.1.1.

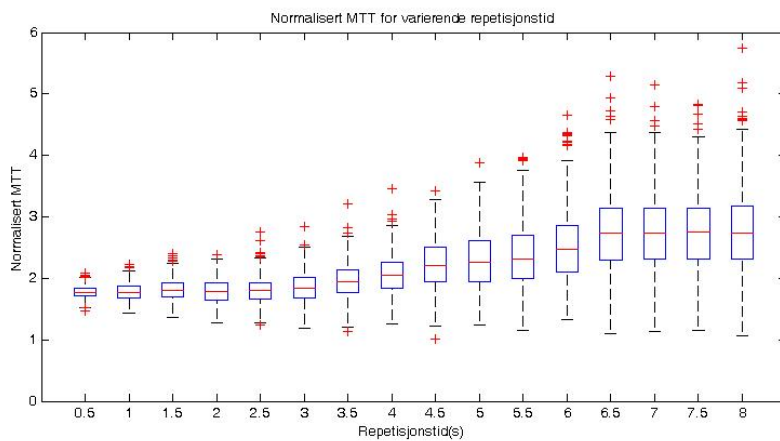
I figur 4.1.14 er det også vist hvordan denne sammenhengen oppfører seg for kortere og lengre MTT, og i figur 4.1.15 for kortere og lengre  $\beta$ .



(a) Estimert CBF som funksjon av repetisjonstid.

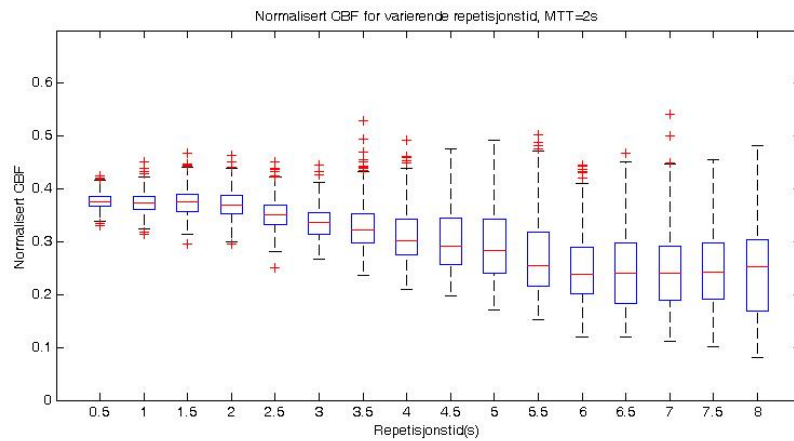


(b) Estimert CBV som funksjon av repetisjonstid.

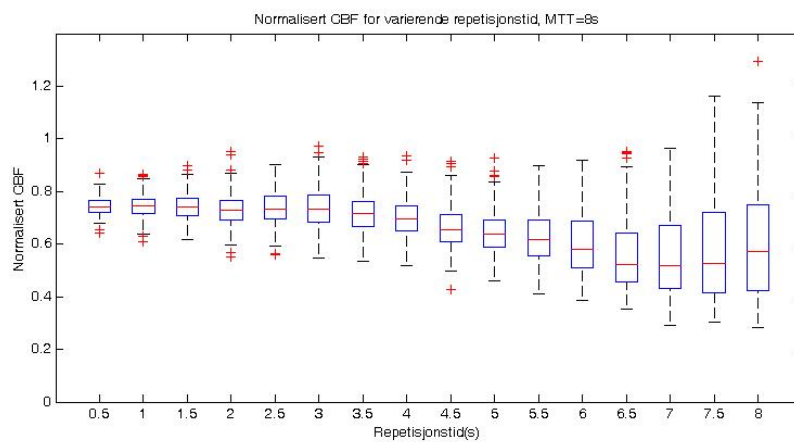


(c) Estimert MTT som funksjon av repetisjonstid.

**Figur 4.1.13:** Simulerte estimeringer av CBF, CBV og MTT ved økende repetisjonstid.



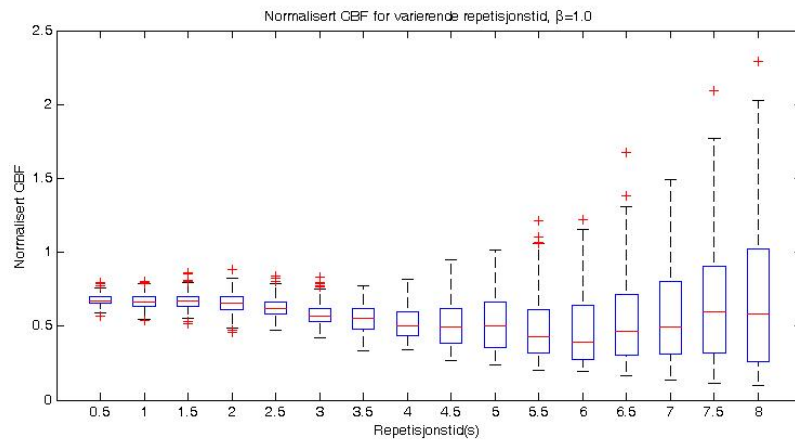
(a) Estimert CBF som funksjon av repetisjonstid med kortere MTT (2s).



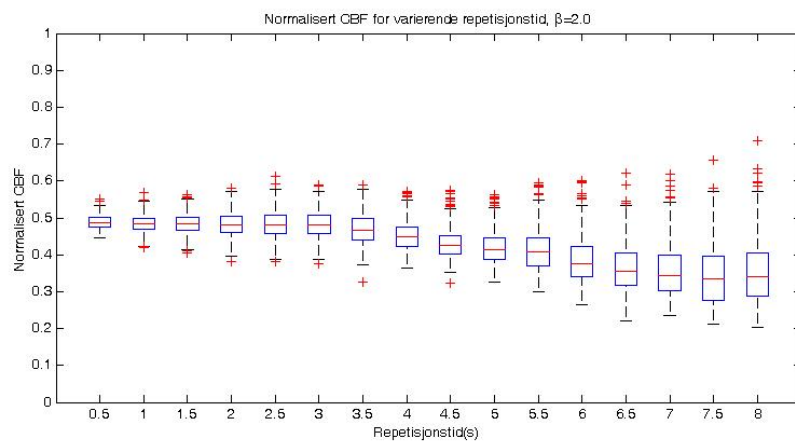
(b) Estimert CBF som funksjon av repetisjonstid med lengre MTT (8s).

**Figur 4.1.14:** Estimeringer av CBF ved økende repetisjonstid, effekten av endret MTT.





(a) Estimert CBF som funksjon av repetisjonstid med kortere  $\beta$  (1.0).



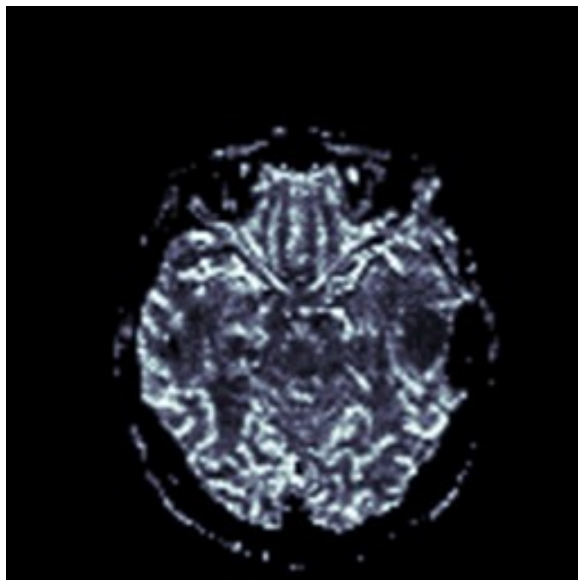
(b) Estimert CBF som funksjon av repetisjonstid med lengre  $\beta$  (2.0).

**Figur 4.1.15:** Estimeringer av CBF ved økende repetisjonstid, effekten av endret  $\beta$ .



## 4.2 Resultater fra klinisk bildemateriale

Figur 4.2.1 viser et SNR-kart for en av undersøkelsene fra studie 1. Disse kartene var grunnlaget for støy-nivået i simuleringene. Gjennomsnittlige SNR verdier for ROI'er fra grå og hvit substans er gitt i tabell 4.2.1. I denne tabellen er det også gitt andre verdier funnet i dataene som la grunnlaget for en del av parametrene i simuleringene. Det er også vist i figur 4.2.2 den normalfordelte støyen, estimert fra grunnsignalet.



**Figur 4.2.1:** Figuren viser et av de genererte SNR-kartene som ble brukt til å estimere støy-nivå i studie 1.

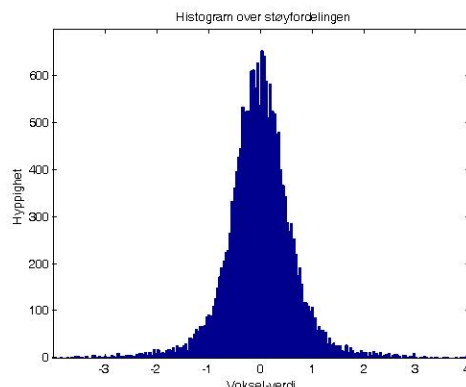
SNR i vev(grå substans)	$16.2 \pm 11.3$
SNR i vev(hvit substans)	$5.5 \pm 2.5$
SNR i AIF	$54.0 \pm 27.8$
Høyde i AIF	$24.2 \pm 9.8$
FWHM i AIF	$6.8s \pm 1.5$

**Tabell 4.2.1:** Gjennomsnittlige verdier funnet fra kliniske data i studie 1.

### 4.2.1 Sammenligning av metoder

I figur 4.2.3-4.2.5 er det gitt genererte kart for de fire metodene FTfermi, FTwiener, SVD-kuttet og TIKHstandard, samt metode 1 for CBV-beregning. Skaleringen er lik, så intensiteten gir de relative forskjellene i metodene.

En sammenligning av de fire hovedtypene av dekonvolusjonsmetoder er vist i figur 4.2.6. Figurene viser sammenligning av statistiske verdier fra en hel undersøkelse, for 56 undersøkelser til sammen. Verdiene er funnet ved å lage en histogramfordeling for hver undersøkelse. Det er så studert fire verdier fra disse histogramfordelingene. Figur 4.2.6(a) viser gjennomsnitt, figur 4.2.6(b) viser standardavviket, og figur 4.2.6(c) og 4.2.6(d) viser



**Figur 4.2.2:** Histogramfordeling av støy i grunnsignalet fra de konverterte  $\Delta R_2$  bildene i en undersøkelse fra studie 1. Støyen er tydelig normalfordelt.

heholdsviis øvre og nedre percentil-verdier fra fordelingene. Alle figurene er for CBF, de supplerende resultatene for CBV og MTT er gitt i A.1.2.

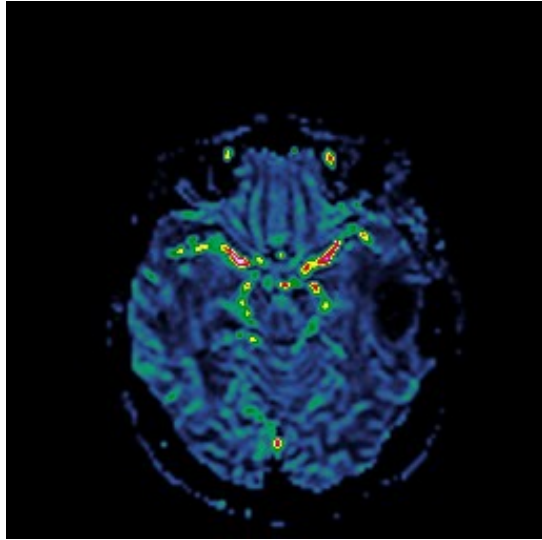
Sammenligningen er også gjort med vokselplott, for å få et inntrykk av hvordan metodene differensierer på vokselnivå. Figur 4.2.7-4.2.8 viser disse vokselplottene for de fire metodene. For CBF verdier (figur 4.2.7) er de tre metodene SVDkuttet, TIKHstandard og FTfermi sammenlignet med FTwiener, for å ha en felles referanse. CBV verdiene (4.2.8) er alle sammenlignet med metode 1 for CBV-beregning. MTT-beregninger vil kun reflektere beregningene av CBF og CBV og er ikke vist. Alle vokslene er fra ROI'er funnet i områder med hvit substans. Vokselplottene med ROI'er fra grå substans viste like tendenser (data ikke vist).

## 4.2.2 Forsinkelser

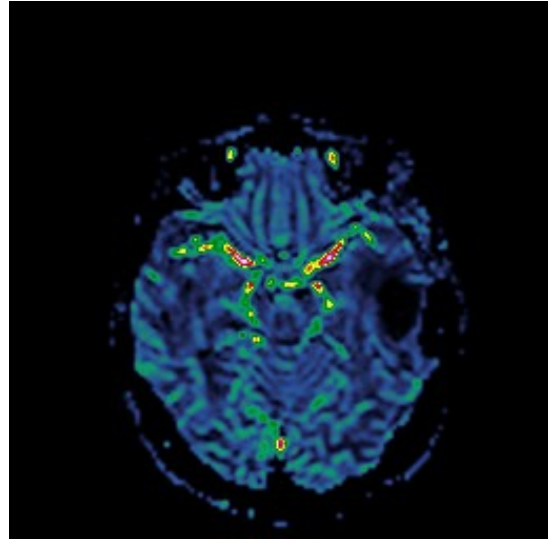
Figur 4.2.9 viser hvordan opptaksrekkefølgen i EPI-sekvensen fører til systematisk bias i beregning av forsinkelser mellom AIF og vevsrespons. Denne figuren er laget ved å midle beregnet forsinkelse over alle undersøkelser og plote som funksjon av snitt. I figur 4.2.10(a) vises beregnet CBF estimert på samme vis, med en standard matrise metode. Figur 4.2.10(b) viser den samme fordelingen med tidsforskjøvet metode. Det er antatt fra simuleringene at denne metoden er ekvivalent med alle andre metoder å justere for forsinkelser.

## 4.2.3 Korrelasjon med $\sigma_{max}$

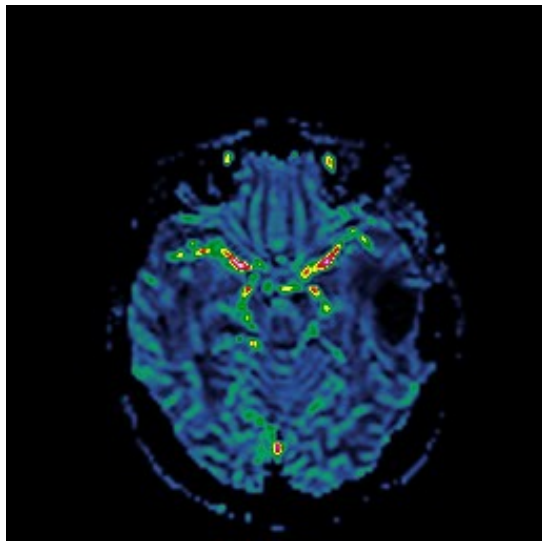
I simuleringene i figur 4.1.7 er det vist hvordan metodene kan være avhengige av egenskaper ved AIF, i dette tilfellet  $\beta$ , som bestemmer bredden på AIF. Siden simuleringene setter fast høyde på denne kurven, vil  $\beta$  også justere den generelle størrelsen på AIF, som areal under kurven.  $\sigma_{max}$  som justerer trunkeringen i SVDkuttet og SVDvektet, er direkte korrelert med dette arealet. Det er derfor sjekket ut i kliniske data om dette kan være en utslagsgivende faktor i trunkeringsmetodene. Simuleringene viser at denne avhengigheten gjelder alle de matrisebasete metodene. Metodene som er sjekket er SVDkuttet og TIKHstandard, som blir sammenlignet med FTwiener, som ikke viser den samme tendensen i



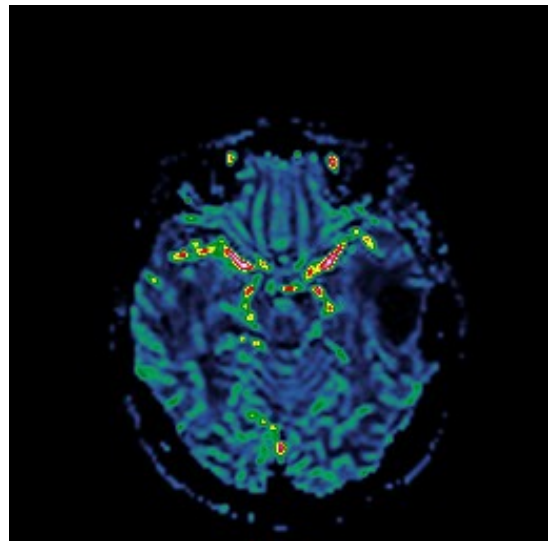
(a) CBF-kart laget med FTfermi.



(b) CBF-kart laget med FTWiener.

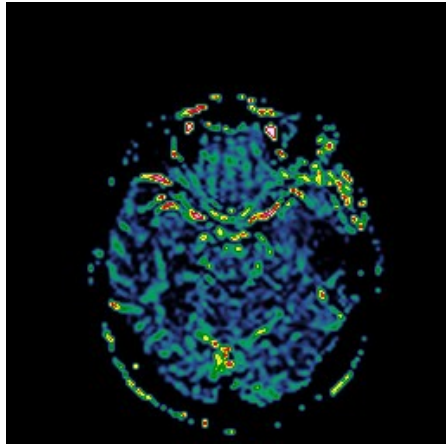


(c) CBF-kart laget med SVDkuttet.

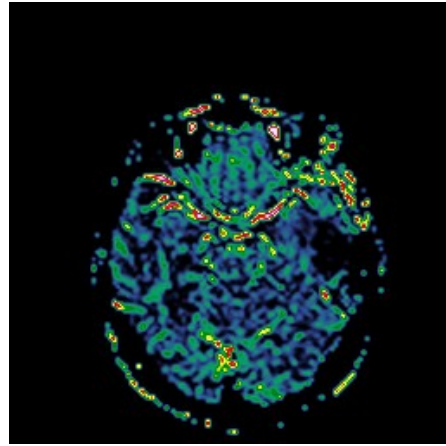


(d) CBF-kart laget med TIKHstandard.

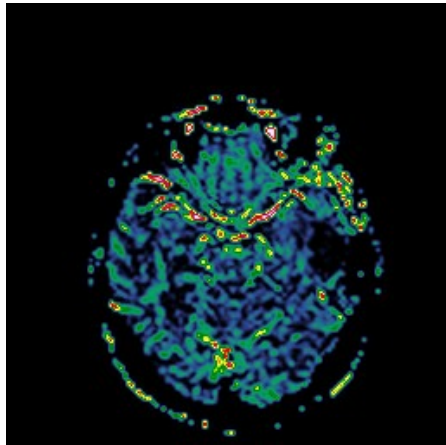
**Figur 4.2.3:** CBF-kart for forskjellige dekonvolusjonsmetoder.



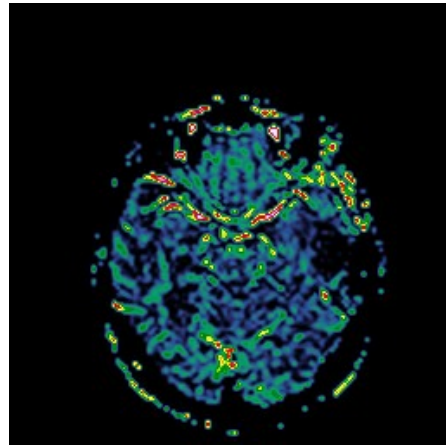
(a) CBV-kart laget med FTfermi.



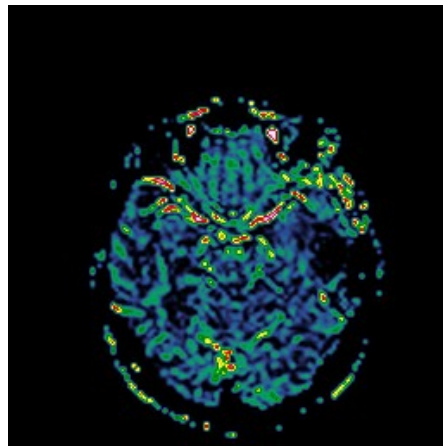
(b) CBV-kart laget med FTwiener.



(c) CBV-kart laget med SVDkuttet.

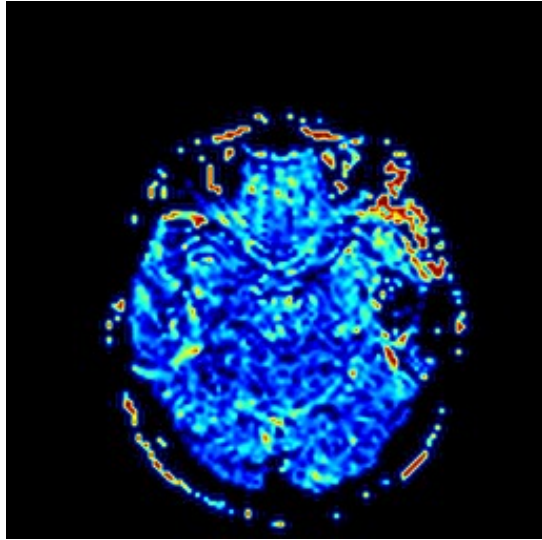


(d) CBV-kart laget med TIKHstandard.

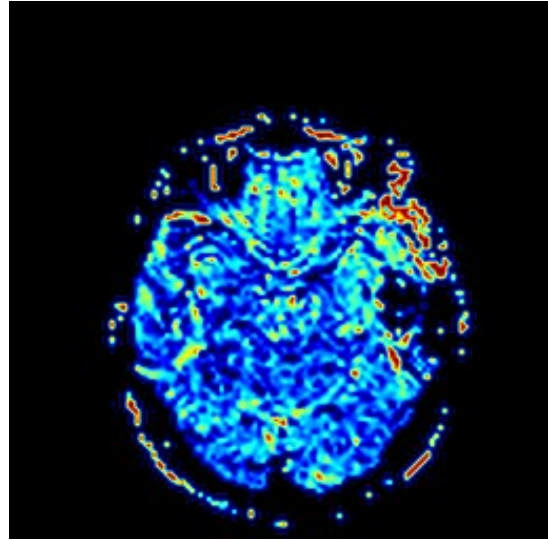


(e) CBV-kart laget med metode 1.

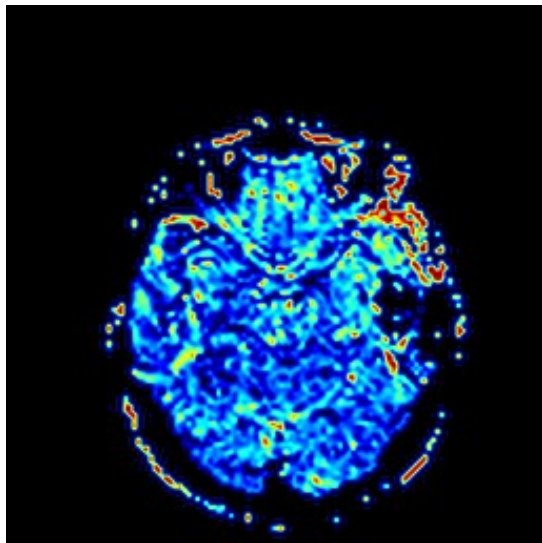
**Figur 4.2.4:** CBV-kart for forskjellige beregningsmetoder.



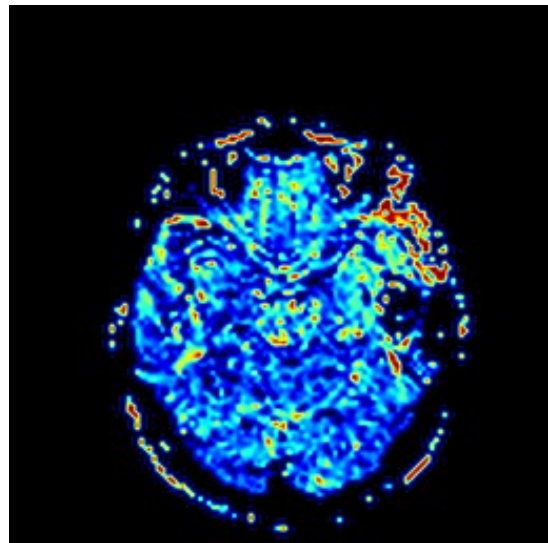
(a) MTT-kart laget med FTfermi.



(b) MTT-kart laget med FTwiener.

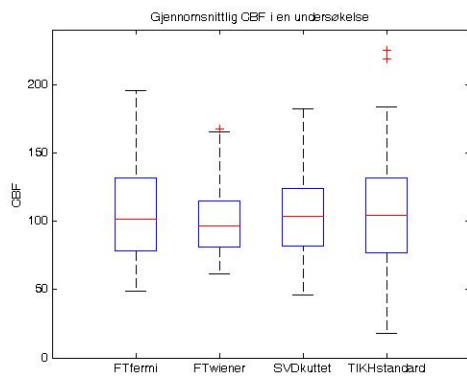


(c) MTT-kart laget med SVDkuttet.

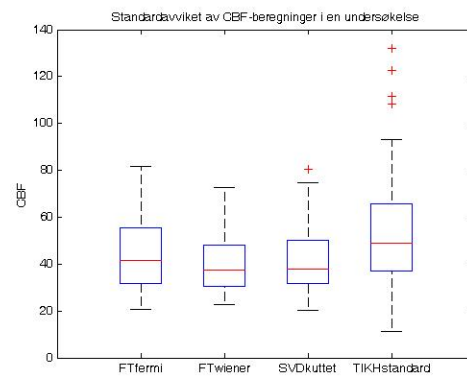


(d) MTT-kart laget med TIKHstandard.

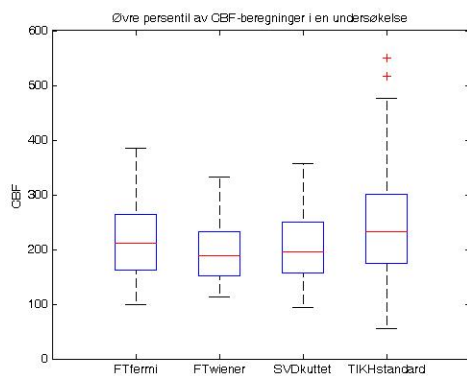
**Figur 4.2.5:** MTT-kart for forskjellige dekonvolusjonsmetoder.



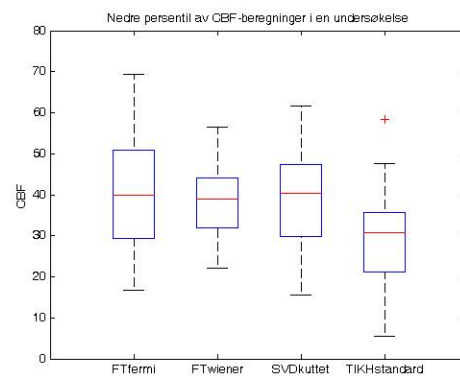
(a) Gjennomsnittlig CBF i 56 undersøkelser.



(b) Standardavviket i CBF i 56 undersøkelser.



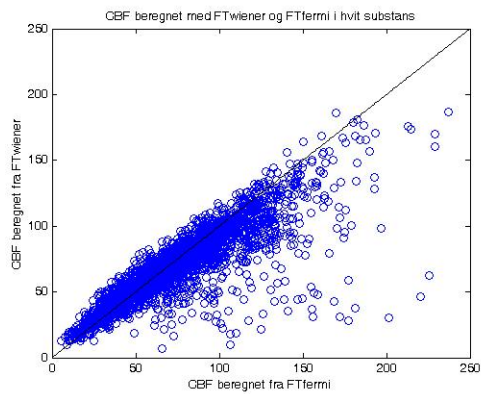
(c) Øvre percentil i CBF i 56 undersøkelser.



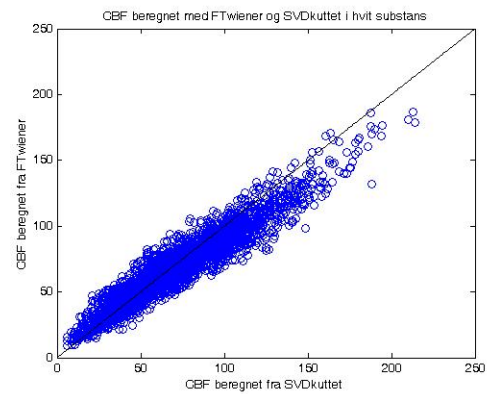
(d) Nedre percentil i CBF i 56 undersøkelser.

**Figur 4.2.6:** Sammenligning av statistiske verdier i CBF-beregning for forskjellige dekonvolusjonsmetoder.

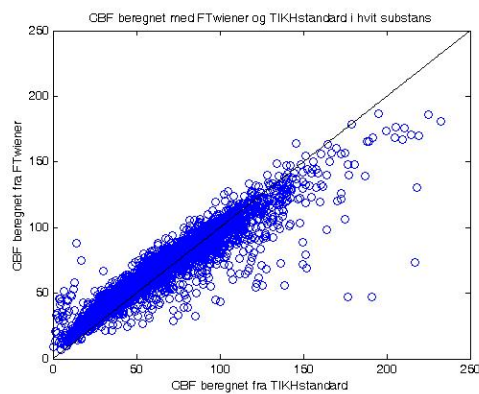




(a) Vokselplott for CBF-beregning med sammenligning av FTwiener og FTfermi.

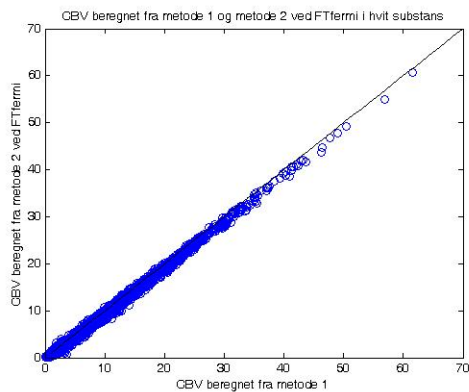


(b) Vokselplott for CBF-beregning med sammenligning av FTwiener og SVDkuttet.

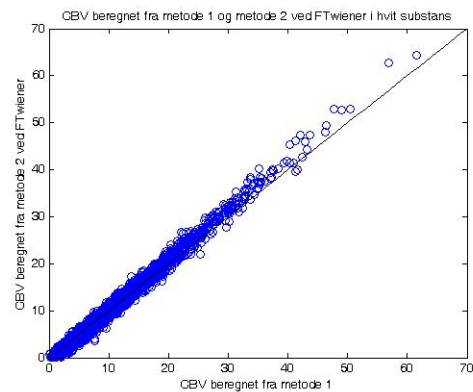


(c) Vokselplott for CBF-beregning med sammenligning av FTwiener og TIKHstandard.

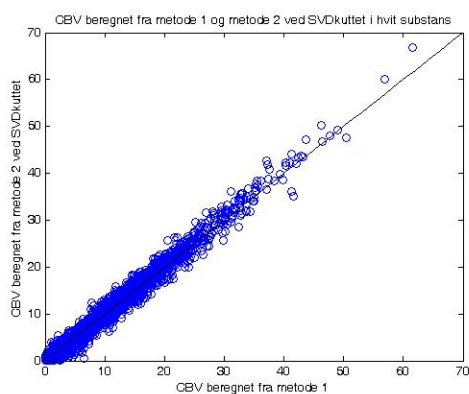
**Figur 4.2.7:** Vokselplott av CBF-beregninger i hvit substans.



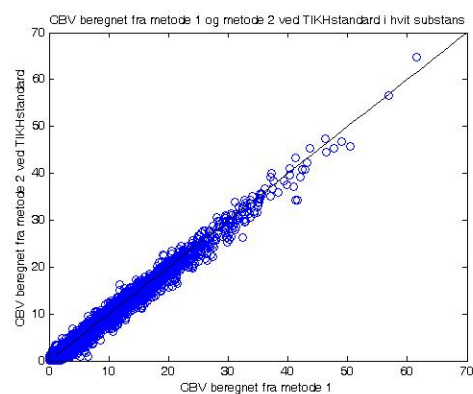
(a) Vokselplott for CBV-beregning med sammenligning av FTfermi og metode 1.



(b) Vokselplott for CBV-beregning med sammenligning av FTwiener og metode 1.

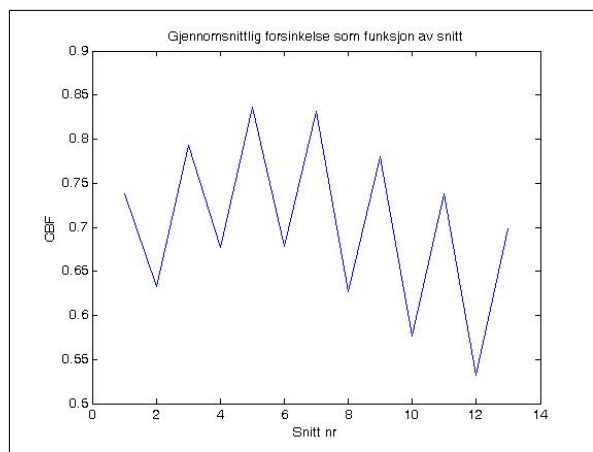


(c) Vokselplott for CBV-beregning med sammenligning av SVDkuttet og metode 1.

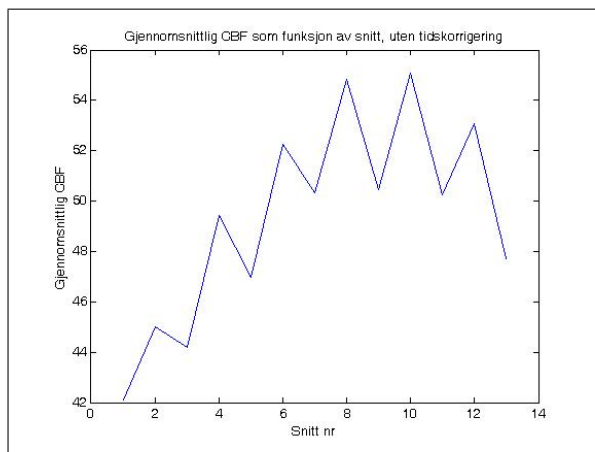


(d) Vokselplott for CBV-beregning med sammenligning av TIKHstandard og metode 1.

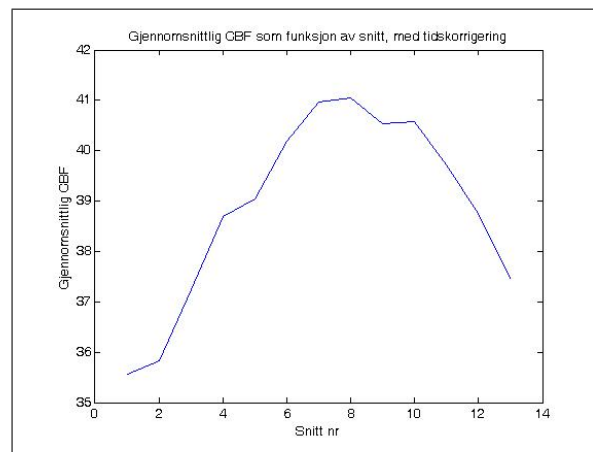
**Figur 4.2.8:** Vokselplott av CBV-beregninger i hvit substans.



**Figur 4.2.9:** Gjennomsnittlig forsinkelse fra 56 undersøkelser som funksjon av snitt.



**(a)** Gjennomsnittlig CBF etter fra 56 undersøkelser som funksjon av snitt, uten tidskorrigering.



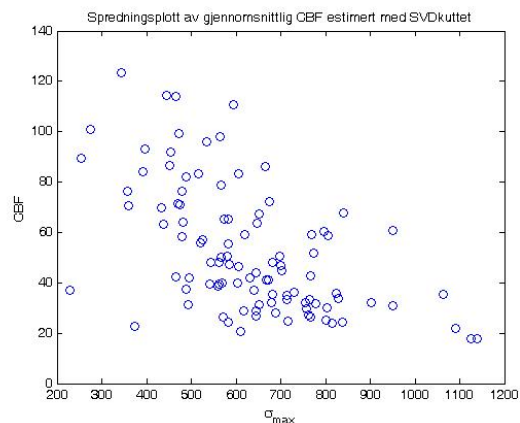
**(b)** Gjennomsnittlig CBF etter fra 56 undersøkelser som funksjon av snitt, med tidskorrigering.

**Figur 4.2.10:** Gjennomsnittlig CBF med og uten tidskorrigering.

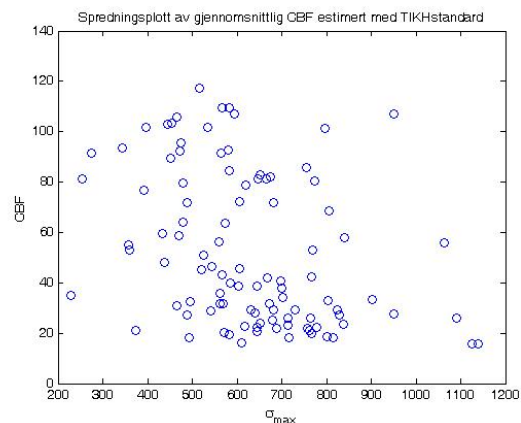
simuleringene, og har heller ikke den samme teoretiske sammenhengen. I figur 4.2.11 er det gitt spredningsplott av gjennomsnittlige verdier for CBF, som funksjon av  $\sigma_{max}$ . Verdiene er beregnet fra hvit substans, i 101 pasienter. I tabell 4.2.2 er Spearmans korrelasjonskoeffisient for alle fordelingene gitt, samt p-verdien som viser den statistiske signifikansen.

#### 4.2.4 Nedsampling av tidsserier

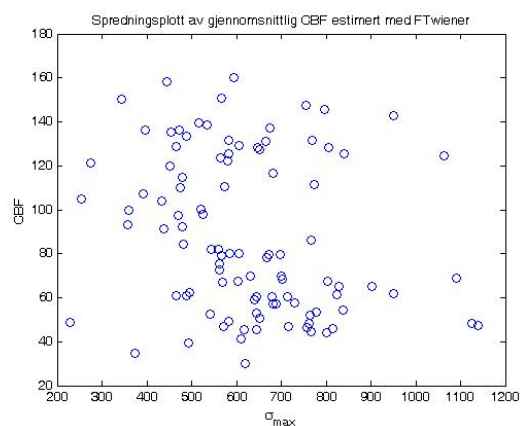
Eksempel på CBF- og CBV-kart laget ved forskjellig nedsampling er gitt i figur 4.2.12 og 4.2.13. Gjennomsnittlige verdier fra 101 pasienter er gitt i figur 4.2.14 - 4.2.16. Nedsamplingen er gjort så den tilsvarer en repetisjonstid fra 1.5s til 7.5s. Figurene viser gjennomsnittlige verdier i hvit substans. Resultatene for grå substans var tilsvarende og er gitt i A.1.3.



(a) Estimerte CBF-verdier med en SVDkuttet som funksjon av  $\sigma_{max}$ .



(b) Estimerte CBF-verdier med en TIKHstandard som funksjon av  $\sigma_{max}$ .

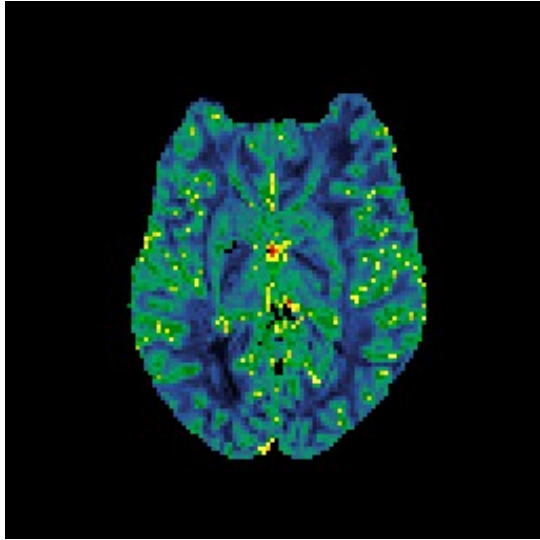


(c) Estimerte CBF-verdier med en FTwiener som funksjon av  $\sigma_{max}$ .

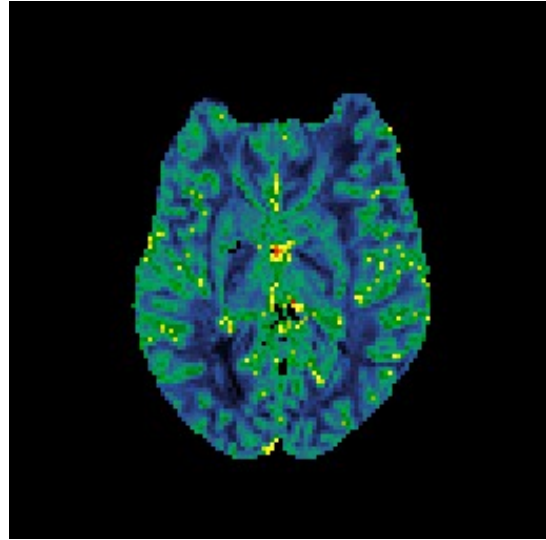
**Figur 4.2.11:** Gjennomsnittlige CBF-verdier i hvit substans for 101 pasienter. Alle plottene er laget som funksjon av  $\sigma_{max}$ .

	Korrelasjonskoeffisienter
<b>SVDkuttet</b>	$r_s = -0.577$ $p < .0001$
<b>TIKHstandard</b>	$r_s = -0.420$ $p = .005$
<b>FTwiener</b>	$r_s = -0.282$ $p < .0001$

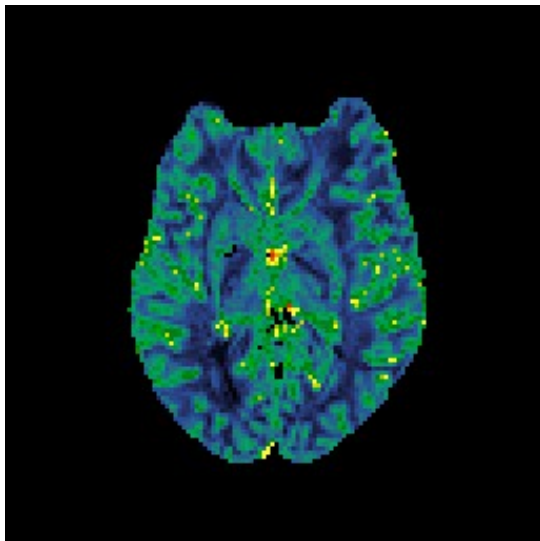
**Tabell 4.2.2:** Spearmans korrelasjonskoeffisient for spredningsplottene i figur 4.2.11.



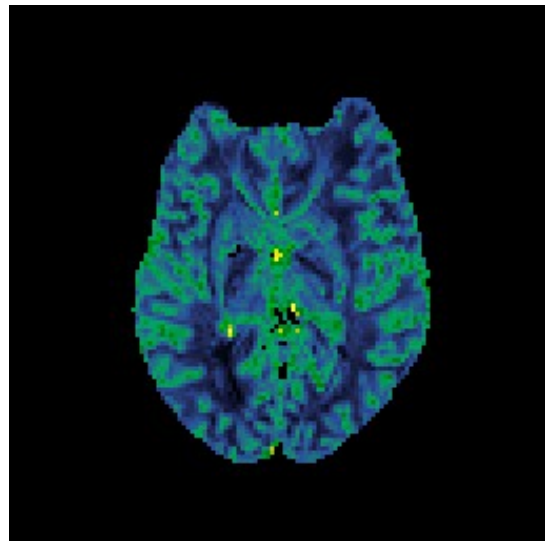
(a) CBF-kart med repetisjonstid 1.5s.



(b) CBF-kart med repetisjonstid 3.0s.

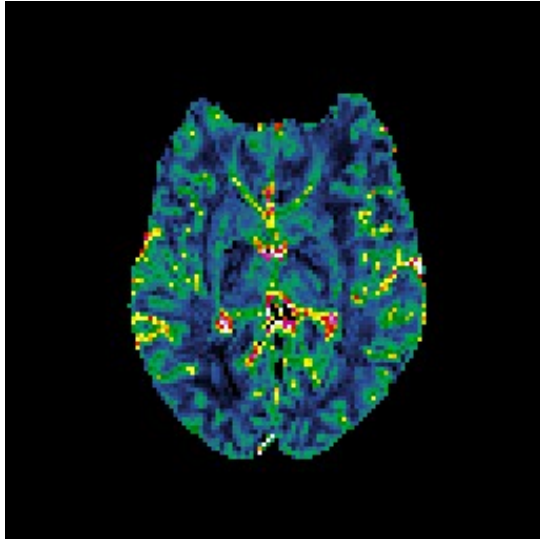


(c) CBF-kart med repetisjonstid 4.5s.

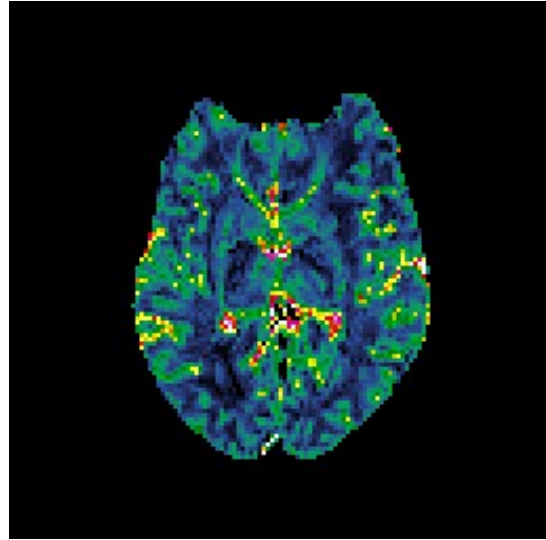


(d) CBF-kart med repetisjonstid 6.0s.

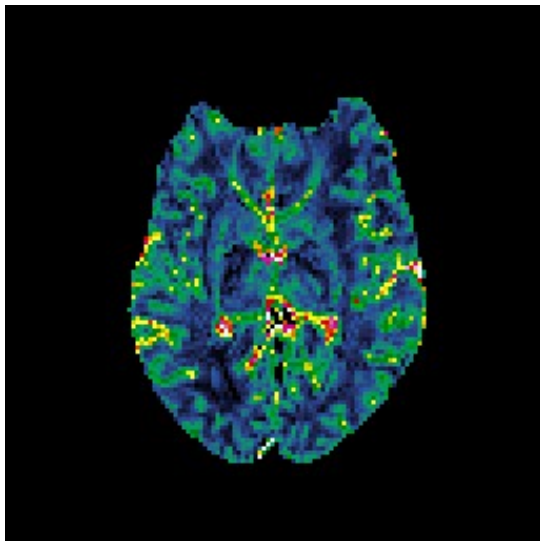
**Figur 4.2.12:** CBF-kart laget med varierende repetisjonstid. Skaleringen er lik, så bildene er direkte sammenlignbare.



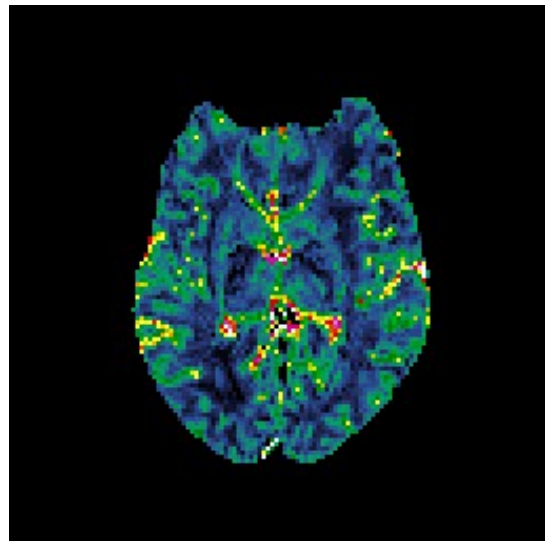
(a) CBV-kart med repetisjonstid 1.5s.



(b) CBV-kart med repetisjonstid 3.0s.

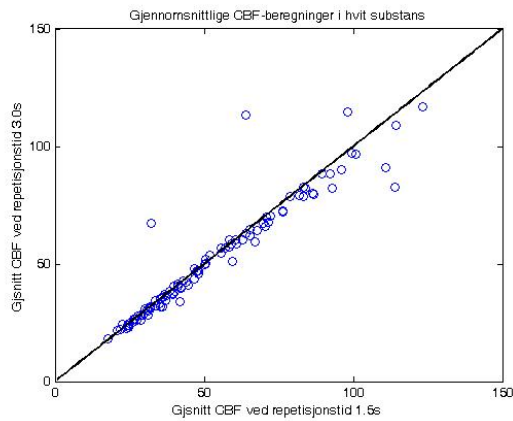


(c) CBV-kart med repetisjonstid 4.5s.

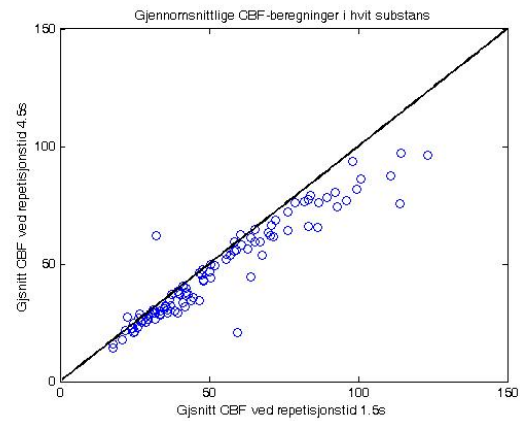


(d) CBV-kart med repetisjonstid 6.0s.

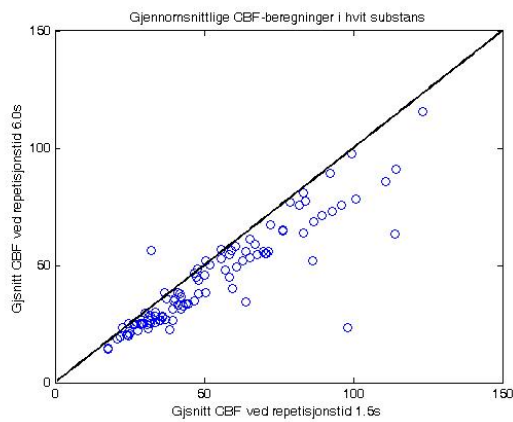
**Figur 4.2.13:** CBV-kart laget med varierende repetisjonstid. Skaleringen er lik, så bildene er direkte sammenlignbare.



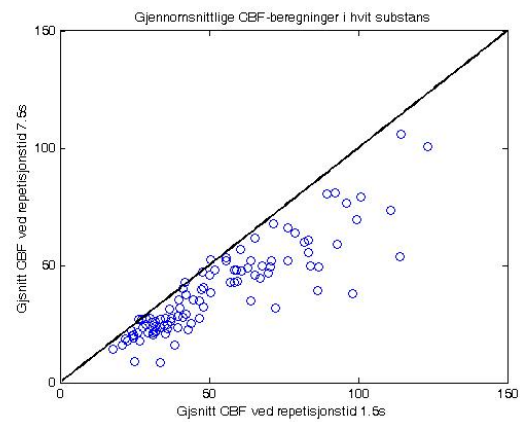
(a) Gjennomsnittlige verdier av CBF-beregninger for nedsampling til 3.0s mot referansen på 1.5s.



(b) Gjennomsnittlige verdier av CBF-beregninger for nedsampling til 4.5s mot referansen på 1.5s.

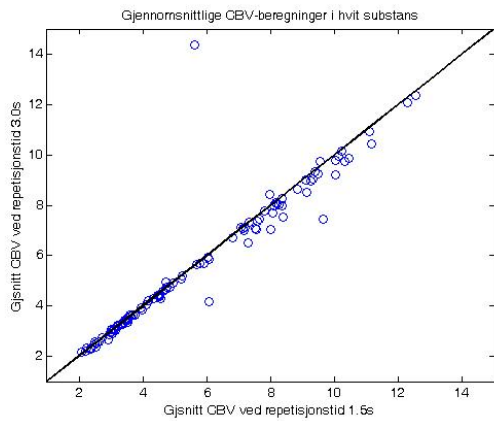


(c) Gjennomsnittlige verdier av CBF-beregninger for nedsampling til 6.0s mot referansen på 1.5s.

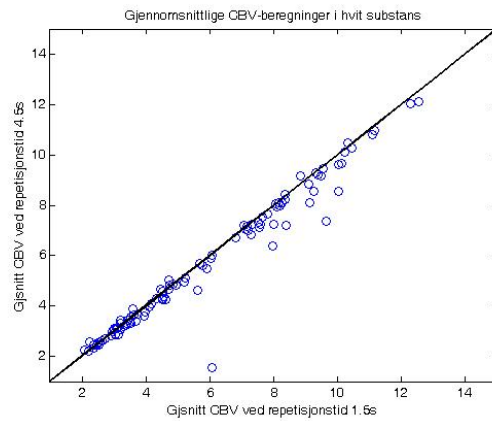


(d) Gjennomsnittlige verdier av CBF-beregninger for nedsampling til 7.5s mot referansen på 1.5s.

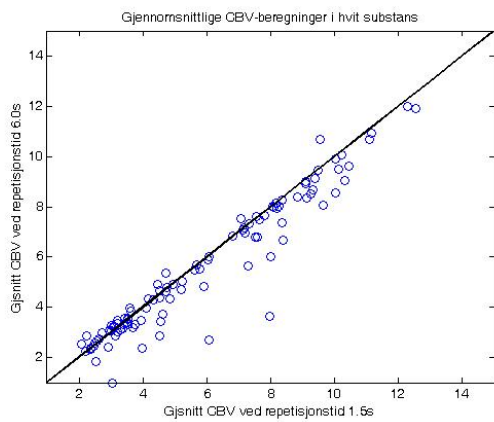
**Figur 4.2.14:** Gjennomsnittlige verdier av CBF-beregninger fra hvit substans i 101 pasienter ved varierende repetisjonstid.



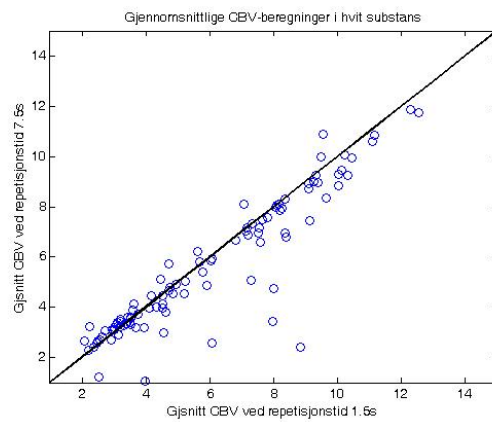
(a) Gjennomsnittlige verdier av CBV-beregninger for nedsampling til 3.0s mot referansen på 1.5s.



(b) Gjennomsnittlige verdier av CBV-beregninger for nedsampling til 4.5s mot referansen på 1.5s.



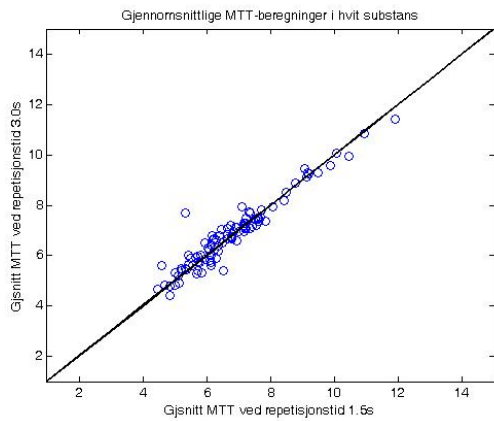
(c) Gjennomsnittlige verdier av CBV-beregninger for nedsampling til 6.0s mot referansen på 1.5s.



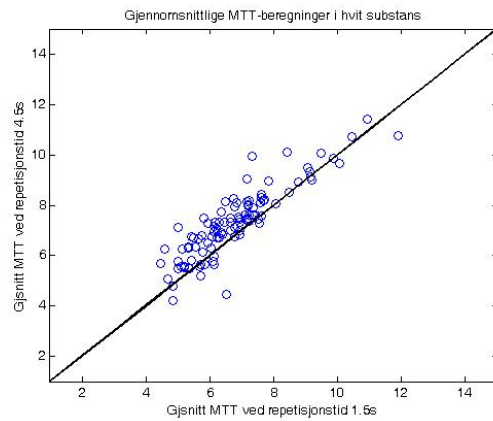
(d) Gjennomsnittlige verdier av CBV-beregninger for nedsampling til 7.5s mot referansen på 1.5s.

**Figur 4.2.15:** Gjennomsnittlige verdier av CBV-beregninger fra hvit substans i 101 pasienter ved varierende repetisjonstid.

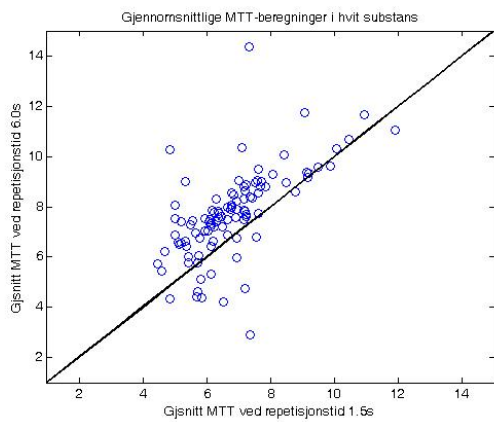




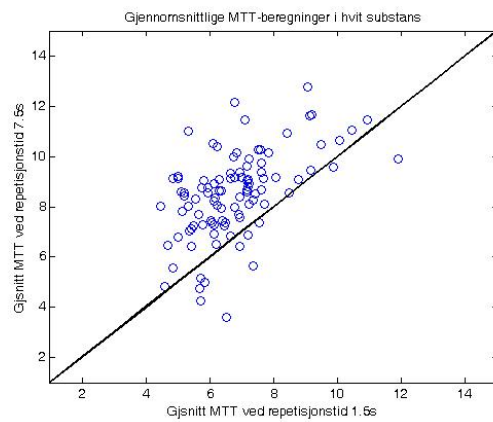
(a) Gjennomsnittlige verdier av MTT-beregninger for nedsampling til 3.0s mot referansen på 1.5s.



(b) Gjennomsnittlige verdier av MTT-beregninger for nedsampling til 4.5s mot referansen på 1.5s.



(c) Gjennomsnittlige verdier av MTT-beregninger for nedsampling til 6.0s mot referansen på 1.5s.



(d) Gjennomsnittlige verdier av MTT-beregninger for nedsampling til 7.5s mot referansen på 1.5s.

**Figur 4.2.16:** Gjennomsnittlige verdier av MTT-beregninger fra hvit substans i 101 pasienter ved varierende repetisjonstid.



## Del III

# Diskusjon og konklusjon



## Kapittel 5

# Diskusjon

Alle testede metoder gir visuelt sammenlignbare CBF-, CBV- og MTT-kart fra pasienter. Ettersom en klinisk fasit er umulig å oppbringe, må evaluering av metoder foregå med simuleringer. Og i de tilfellene hvor det er mulig, sjekke om mønstre i kliniske data passer med simuleringer, dette gir tyngde til simuleringsresultatene. Det er mange utfordringer som gjenstår for en absolutt kvantifisering av CBF-verdier, og dekonvolusjonsprosessen er bare en liten del av disse. Ettersom absolutte verdier ikke er mulig å oppnå ennå, er det viktigere med en stabil dekonvolusjonsprosess enn en som treffer de underliggende verdiene bedre. Dette er diskutert i avhandlingen til Kjølby [13] hvor det foreslås å nedprioritere treffsikkerheten til dekonvolusjonsprosessen mot å bedre presisjonen, hvilket vil si å minske standardavviket i simuleringer. Det er i denne oppgaven tatt en litt annen innfallsvinkel, ved å også teste stabiliteten til de forskjellige metodene ved justering av flere parametre.

I tillegg er det sett på problemet ved bruk av en lineær konvolusjons-formalisme, metodevalg for beregning av CBV og regulariseringsprosessens innvirkning på samplingskrav.

Det blir her gått gjennom en punktvis liste for å belyse disse områdene.

- Den grunnleggende forskjellen i dekonvolusjonsmetodene
- Stabiliteten til metodene for varierende simuleringsparametre
- Forsinkelser
- CBV-beregninger - to metoder
- Samplingskrav og forholdet til regulariseringen

### 5.1 Den grunnleggende forskjellen i dekonvolusjonsmetodene

De utforskede metodene har et par grunnleggende forskjeller som kommer særlig til syne i simuleringene. Dette gjelder spesielt med tanke på presisjonen for gjentakende simuleringer ved samme parameteroppsett.

### 5.1.1 Dekonvolusjon i fourierrommet

De tre testede metodene i fourierrommet viser svært lik grad av regularisering. Den like oppførselen til disse filtrene kan ses ved eksempelet fra den samme residualfunksjon som gitt i figur 4.1.1. Dette gjenspeiler at de alle bygger på det samme prinsippet om å minske effekten fra høye frekvenser. Residualfunksjonen for FTtrunk innehar litt større oscillasjoner, som kommer av det brå kuttet av frekvenser. Filtrene har også en ganske lik bredde, som bidrar til en veldig lik oppførsel med hensyn på standardavviket i estimeringene.

Alle tre fouriermetodene viser jevnt over et lavere standardavvik, og dermed en bedre presisjon enn matrisemetodene. Dette er i strid med resultatene fra Østergaard et al [32], men den benyttede regulariseringsmetoden i fourierrommet, differensierer på flere fundamentale områder. I den nevnte artikkelen var det brukt et pseudo-wienerfilter, laget av Gobbel et al.[7]. Dette filteret var basert på frekvenskomponenter i vevsresponsen, og hadde en iterativ regularisering, basert på en oscillasjonsindeks. Det skiller seg derfor fra det modifiserte wiener-filteret brukt i denne oppgaven, som har en global regularisering basert på frekvenskomponenter i AIF. Resultatene fra den studien er derfor ikke sammenlignbare med denne.

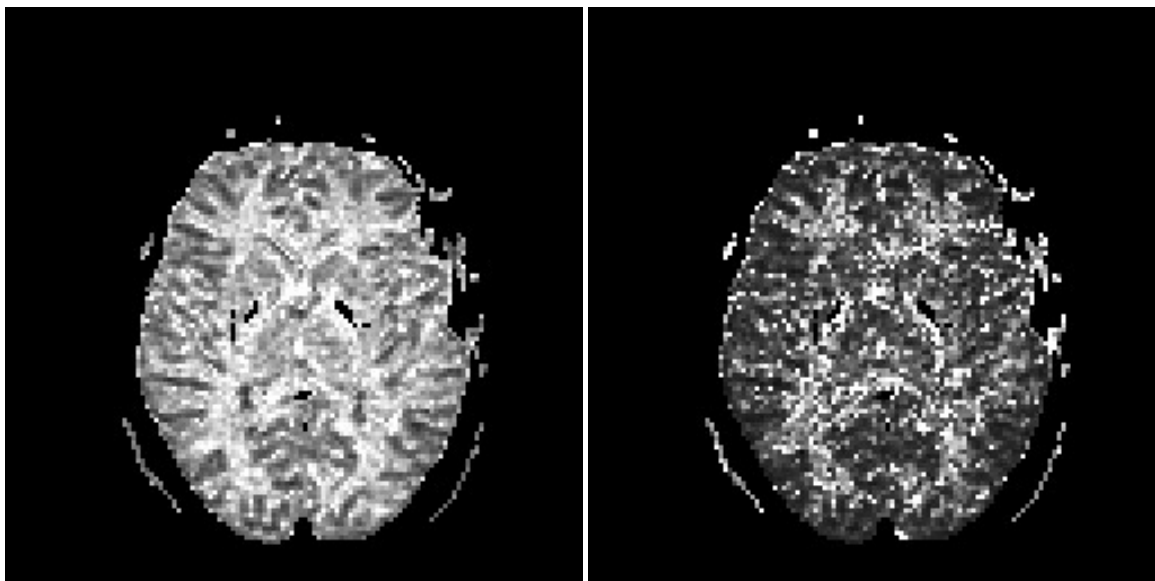
### 5.1.2 Dekonvolusjon ved trunkering av singulærverdier

Vektet trunkering ble utforsket som et alternativ til kuttet trunkering for å minske oscillasjonene som oppleves ved det brå kuttet av singulærverdier. Det enkle eksempelet i figur 4.1.2 viser at denne metoden ikke begrenser oscilleringer noe særlig. Ved å beholde flere lave singulærverdier, og dermed flere høye frekvenser, er derimot et høyere maksimum oppnåelig. Simuleringene i figur 4.1.4-4.1.8 viser at dette stort sett fører til større standardavvik og større ustabilitet. Selv om SVDvektet har en mer treffsikker CBF-estimering, gir den dårligere presisjon og utelukkes derfor som en god metode.

Figurene 4.1.9-4.1.10 viser hvordan begge disse metodene er avhengige av den globalt satte trunkeringsfaktoren. Begge metoder og begge parametre blir veldig ustabile dersom det settes en liten trunkeringsparameter, dette viser det grunnleggende behovet for en regularisering. Også i disse simuleringene ses det større standardavviket i SVDvektet i forhold til SVDkuttet. Den valgte trunkeringsfaktoren på 20% av  $\sigma_{max}$  er bra likevekt mellom standardavviket og regulariseringen. En høyere faktor ville gitt lavere CBF-verdier, men også lavere standardavvik. I lys av argumentet om at presisjon er viktigere enn treffsikkerhet, kan det vurderes om ikke en høyere trunkering kunne vært bedre i forhold til CBF-verdier. CBV-beregningene er ikke like følsomme for valg av trunkeringsfaktor.

### 5.1.3 Dekonvolusjon ved iterativ Tikhonov

Den generelle Tikhonov er i følge Calamante et al. [6], den som egner seg best til å finne residualfunksjonen. Dette er begrunnet med at den lite oscillerende residualfunksjonen er den mest fysisk akseptable. Forskjellen ligger i den strengere regulariseringen som kommer ved at metoden vil begrense oscilleringer. Residualfunksjonene i figur 4.1.3 viser et eksempel på dette. Den glattere funksjonen fra TIKHgenerell er en mye mer realistisk residualfunksjon. Denne gir imidlertid et mye mindre maksimum, og dermed mindre CBF.



**Figur 5.1.1:** Kart over regulariseringsparameteren beregnet ved TIKHstandard (venstre) og TIKHgenerell (høyre).

Oscilleringene er forventet å ødelegge for målinger av CBV, ettersom dette er parameteren som er avhengig av hele residualfunksjonen og ikke bare makspunktet. I det ene eksempelet er det vist at dette ikke er særlig utslagsgivende for CBV. Dette gjenspeiles også i simuleringene i figur 4.1.4-4.1.8. For alle CBV-estimeringer gir standard Tikhonov en mindre CBV enn den generelle, men dette er en effekt langt innenfor standardavviket. Dette kommer av at de ekstra oscilleringsene i standard Tikhonov som i den generelle vil svært ofte summeres opp til null, og ikke gi særlig effekt på CBV-beregningen. Den mer fysisk akseptable residualfunksjonen gir derfor dårligere CBF-beregninger og ikke signifikant bedre CBV-verdier. Dette skjer uten at standardavviket i estimeringene er påvirket på noen måte. Og det kan dermed diskuteres hvor mye bedre det er med denne mer fysisk akseptable løsningen.

Hovedgrunnen for å velge TIKHstandard fremfor TIKHgenerell ligger imidlertid i stabiliteten for anvendelser i kliniske bildedata. I figur 5.1.1 er typiske regulariseringskart (regulariseringsparameteren fra hjørnet i L-kurven) vist for de to metodene. TIKHstandard gir regulariseringsverdier som bedre reflekterer de forskjellige strukturene i hjernen (dvs. distinkte og konsistente forskjeller i grå og hvit substans og i blod). Det er antatt at dette viser stabilitet i metoden for områder med lik karakteristik. I tillegg var det flere vokslar som endte opp med å ikke finne hjørnet i L-kurven for generell metode. For en undersøkelse med tretten snitt var dette 189 i TIKHstandard mot 322 i TIKHgenerell. Dette er ikke et stort tall i forhold til antall piksler ( $128 \times 128 \times 13$ ), men er allikevel et mål på hvor suksessfull metoden er. Det var også mer arbeid med å sette område for regulariseringsparameteren i den iterative analysen for TIKHgenerell, for å gjøre metoden stabil for alle de kliniske bildene.

Det er verdt å påpeke at Calamante et al. brukte en litt annen L-matrise i sine simuleringer. Dette var en modifisert tilnærming til den første deriverte matrisen, men med de to første punktene lik identitetsmatrisen. Ved å bruke en slik matrise vil ikke oscilleringskriteriet gjelde i de to første punktene, hvor opparbeidingen til makspunktet skjer. Grunnen til at denne matrisen ikke ble brukt her, var at den setter en viss antagelse om hvor mye dispersjon og forsinkelse som er forventet. Disse antagelsene ville blitt problematiske med

implementeringen av metoden for tidsforskjøvet vevsrespons. Det var også et ønske om å ikke anta for mye om residualfunksjonen.

## 5.2 Stabiliteten til metodene for varierende simuleringsparametre

Alle metodene viser stabilitet i beregningene for endring i CBF og CBV, dersom MTT blir holdt fast. Mer interessant er det hvordan alle metodene viser store forskjeller ved forskjellig MTT. I tillegg viser noen av metodene en ustabilitet ved endring av SNR,  $\beta$  og TR.

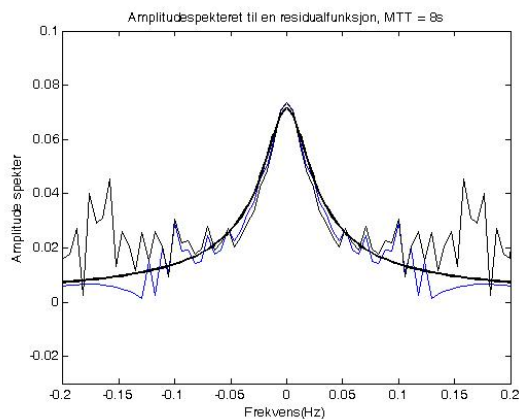
### 5.2.1 MTT-problemet

Alle metoder viser en større underestimering av CBF med lavere MTT. For å forstå hvorfor er det nødvendig å se på forskjellen på lang og kort MTT i fourierrommet. En kort MTT vil si at kontrastbolusen går raskt gjennom vevet, og fører til en smal vevsrespons. I fourierrommet vil denne smalere vevsresponsen bli en bredere funksjon enn ved kort MTT. I figur 5.2.1 er det vist amplitudespekteret til residualfunksjonen ved tre forskjellige MTT. For kortere MTT vil amplitudespekteret bli lavere og mer utdradd mot høyere frekvenser. Støyen, som først og fremst kommer av de frekvensene i AIF med lav amplitude, vil overlappe mer av residualfunksjonen for kort MTT. Dermed vil en større andel av funksjonen forsvinne i regulariseringsprosessen. Dette fører til lavere CBF for lavere MTT og vil være et problem uansett metode. Siden dette er en parameter som kun kan estimeres etter dekonvolusjon, vil det ikke være mulig å justere for denne i prosessen.

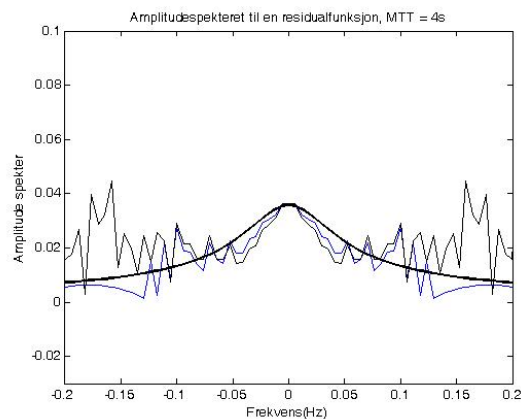
### 5.2.2 SNR-justert regularisering

Simuleringene som er gjort viser at alle metoder klarer å gjenvinne forskjellige CBF-nivåer, dersom signal-støy forholdet er konstant. Dette er imidlertid ikke nødvendigvis tilfellet i en DSC-undersøkelse, hvor det vil være relativt mindre støy dersom signalet er høyere. Et høyere signal er forventet dersom det er høyere CBF. I lys av dette er det gjort simuleringer på hvor stabile metodene er ved varierende SNR (figur 4.1.6). Resultatene viser hvordan alle metoder gir dårligere presisjon ved lavere SNR. Imidlertid er de metodene som viser mest systematisk skifte av den gjennomsnittlige verdien, nettopp de metodene som justerer for SNR. Dette er Tikhonov metodene og metodene med regulariseringskartet. Fra tabell 4.1.4 ses det hvordan lavere SNR fører til mer regularisering av alle disse metodene. Denne økningen i regularisering fører til lavere estimert CBF, uten at det bedrer presisjonen i særlig grad, i forhold til metodene som ikke har en slik justering. Dette kan føre til større variasjoner i verdier, ettersom de signalene som er høye i forhold til støyen er de som blir lite regularisert, mens de signalene som er små i forhold til støyen blir mest regularisert. Fra et klinisk perspektiv er ikke dette nødvendigvis ødeleggende for evaluering av bildene, så lenge det kun skaper større skille mellom forskjellige verdier. Et større problem er dersom dette skaper kunstige skiller mellom like verdier eller feiler å skille forskjellige verdier fra hverandre. Dette kan eksempelvis skje dersom en Tikhonov implementering ikke er stabil nok og ender opp med å regularisere like verdier i forskjellig grad. Dette var et problem som opplevdes særlig i arbeidet med å stabilisere TIKHgenerell.

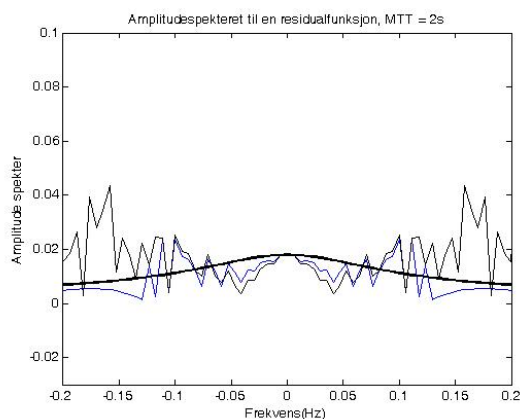




(a) Frekvensspekteret til residualfunksjonen,  $MTT = 8s$ .



(b) Frekvensspekteret til residualfunksjonen,  $MTT = 4s$ .



(c) Frekvensspekteret til residualfunksjonen,  $MTT = 2s$ .

**Figur 5.2.1:** Tre residualfunksjoner for forskjellig  $MTT$ . Tykk linje viser underliggende støyfri kurve. Tynn svart linje viser residualfunksjonen uten regularisering og tynn blå linje viser regularisert funksjon.

### 5.2.3 Korrelasjon med parametre i AIF

Simuleringsresultatene i figur 4.1.7 viser hvordan de matrisebaserte metodene er avhengig av  $\beta$  som er et mål på bredden på AIF, og også størrelsen på AIF i form av areal under kurve. I tabell 4.1.3 er det også vist hvordan regulariseringen endrer seg for alle metoder med denne parameteren. Dette er ikke overraskende i tilfellet med trunkeringsmetodene SVDkuttet og SVDvektet, ettersom arealet under kurven på AIF er sterkt korrelert med  $\sigma_{max}$ , som setter regulariseringsnivået. At dette gir betydelig utslag også i de Tikhonov-baserte metodene er mer overraskende, og grunnen til dette er ikke fullstendig klarlagt. Resultatene fra simuleringene ga grunnlaget for å sjekke dette ut i kliniske data, hvor det ble sjekket for korrelasjon mellom gjennomsnittlige CBF-verdier og  $\sigma_{max}$ . Spredningsplotene i figur 4.2.11 viser denne korrelasjonen for metodene SVDkuttet, TIKHstandard og FTwiener. Den tilhørende tabellen med Spearmans korrelasjonskoeffisienter (tabell 4.2.2) viser at dette er en statistisk signifikant korrelasjon. Disse kliniske resultatene gjenspeiler resultatene fra simuleringene ved lavere CBF-verdier for større  $\sigma_{max}$  for metodene SVD-

kuttet og TIKHstandard, mens en mye mindre effekt er tydelig ved FTwiener.

FTfermi og FTtrunk viser og en liten avhengighet av  $\beta$  i simuleringene, ettersom regulariseringsparameterkartet har  $\beta$  som en parameter. Dette fører til at også disse metodene gir lavere CBF for større  $\beta$ , men ikke i samme grad som de matrisebaserte metodene. Disse metodene setter og en større regularisering for større  $\beta$ , som vises i lavere CBF-verdier. Metoden som kommer best ut her er FTwiener, som ikke har den samme endringen av regularisering for endringer av AIF-parametre.

#### 5.2.4 Stabilitet for endring av TR

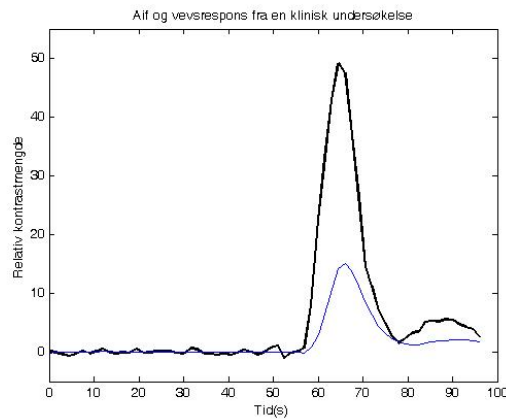
Dersom målet var å kunne sammenligne perfusjonsrelaterte verdier på tvers av forskjellige MR-opptak ville en stabilitet på tvers av repetisjonstid vært viktig. Men dersom en i dag ønsker å sammenligne på tvers av undersøkelser, er det nok på en betingelse av så lik MR-protokoll som mulig. Dermed vil ikke denne parameteren være veldig viktig å ta hensyn til i valg av metode. Imidlertid er dette en forutsetning for analysen med forskjellig nedsampling som gjøres i denne oppgaven. Av denne grunnen er metoden SVDkuttet benyttet i nedsampling av tidsserier. Denne metoden viser stor stabilitet ved endring i TR, som vist i figur 4.1.8.

#### 5.2.5 Sammenligning av kliniske bildedata

Resultatene fra sammenligningen av metoder i kliniske bildedata viser at det ikke er mye som skiller disse metodene fra hverandre i en klinisk sammenheng. Spesielt ikke dersom det er gjennomsnittlige verdier som studeres. Imidlertid kan det ses fra figur 4.2.6 hvordan TIKHstandard har en større spredning i verdier innen en undersøkelse. Basert på disse resultatene er det ikke mulig å si om dette er mer riktig eller galt i forhold til de andre metodene. Sett i sammenheng med simuleringene basert på endret SNR er det derimot grunn til å tro at dette er et resultat av den vokselvise regulariseringen som fører til mindre regularisering for høyt signal, og stor regularisering for lavt signal, som vil forsterke forskjellen mellom høye og lave verdier. FTfermi som og er en vokselvis regularisering viser også litt større spredning i verdier enn de to andre metodene som har global regularisering. Dette vises også i vokselplottene 4.2.7 hvordan TIKHstandard og FTfermi gir større spredning av verdier i forhold til SVDkuttet og FTwiener.

### 5.3 Forsinkelser

Sannsynligheten for forsinket AIF er liten, men som simuleringene viser kan dette være veldig ødeleggende for beregninger dersom det forekommer. Et mer hyppig problem er hvordan en standard matrise formalisme fører til forskjellige CBF-målinger ved forskjellig vevsforsinkelse. Dette er tydelig gjenspeilet i kliniske data fra figurene 4.2.9 og 4.2.10. Sikk-sakk mønsteret i 4.2.9 viser hvordan bolus ankomsttid er avhengig av opptakstiden mellom snitt som blir tatt i en annenhver rekkefølge. At dette er et problem ved perfusjonsverdier kan ses i figur 4.2.10(a) beregnet med en standardmatriseformulering, der dette sikk-sakk mønsteret går igjen. Dersom de samme verdiene blir beregnet med tidskorrigerings, i dette tilfellet tidsforskjøvete vevskurver, ses det i figur 4.2.10(b), at denne effekten forsvinner i



**Figur 5.3.1:** En AIF og vevsrespons (midlet for et bilde) i en klinisk undersøkelse. Den sene bolus ankomsttiden gjør metoden med tidsforskjøvet vevskurve litt risikabelt.

stor grad. Det kommer imidlertid frem en effekt av lavere estimerer som er et resultat av de tidsuavhengige metodene.

I figur 4.1.12 er den oscillerende effekten til en standard matrise formulering vist. Denne er tydelig størst mellom null og seks sekunds forsinkelse, etter dette oscillerer den jevnt rundt samme verdi som en block-circulant metode ligger på. På grunn av dette er metoden med tidsforskjøvet vevskurve en mulig løsning på problemet. Den block-circulante metoden vil på grunn av en dobling av vektorene ha en lengre prosesseringstid, noe som vil være spesielt merkbart dersom en iterativ metode som Tikhonov benyttes. Denne doblingen trengs ikke med den tidsforskjøvede metoden, og prosesseringstid er derfor en god grunn til å velge denne.

Imidlertid ble det i arbeidet med kliniske data funnet et problem ved den tidsforskjøvede metoden, som ikke kom frem under simuleringer. I en situasjon med uforutsette hendelser kan det oppstå sene bolus-ankomsttider. For å illustrere problemet er det vist frem et reelt klinisk eksempel i figur 5.3.1. Kurvene er tatt fra studie 2. Av en uvisst grunn kommer ankomsttiden til kontrastmiddelet sent i sekvensen, dette fører til en svært sen vevsrespons. Dersom denne kurven skulle blitt blindt forskjøvet fremover ville deler av den kunne havnet utenfor aktuelt tidsforløp, som ville ført til kunstig lave CBF- og CBV-beregninger. Dette er nok et sjeldent problem, men dersom det skjer kan metoden feile drastisk. Metoden mister dermed litt av sin styrke. Selvsagt er det en mulighet for å padde vektorene like mye som de forskyves for å forsikre seg mot dette. Men i så fall mister metoden litt av sin enkelhet og kjappe prosesseringstid, og det kan diskuteres hvorvidt det ikke likegodt kunne benyttes en block-circulant metode.

## 5.4 CBV-beregninger - to metoder

Alle simuleringer som er gjort viser hvor mye mer stabile CBV-beregninger er, enn CBF. Beregningene med metode 1 gir enten tilsvarende eller mindre standardavvik enn beregningene med metode 2. I tillegg er det vist hvordan metodene i fourier-rommet, 'bommer' mer på simulert verdi. Hvorfor dette skjer er det ikke kommet frem til noen god forklaring på. Vokselplottene fra kliniske data (figur 4.2.8) viser også den gode stabiliteten til CBV-beregninger.

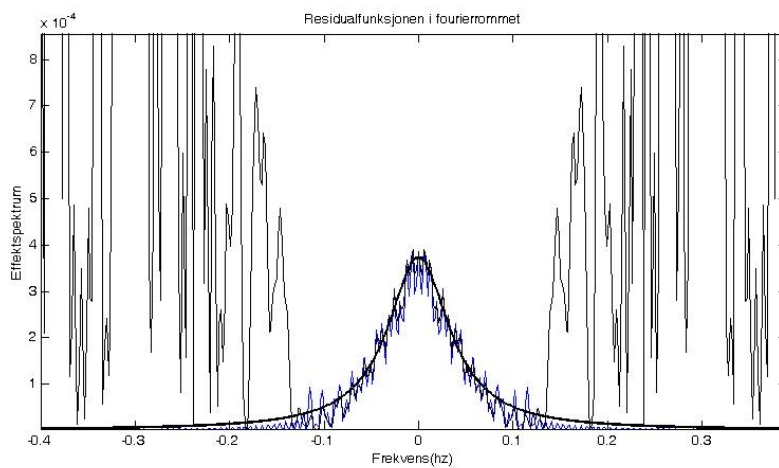
De to metodene for beregning av CBV differer først og fremst ved at det er benyttet en form for regularisering ved metode 2. Denne regulariseringen er ment å kunne fjerne en del støy fra signalet før integrering, og dermed gi et mer støyfritt estimat. Støyen i bildene er derimot vist å være normalfordelt rundt null, og vil dermed ikke tilføre noe i integreringen. I stedet kommer usikkerheten i regulariseringsprosessen inn, og vil heller tilføre usikkerhet enn å fjerne den. Resultatene viser dermed at det beste er å benytte seg av metode 1 for CBV-estimering.

## 5.5 Samplingkravets forhold til regulariseringen

Både simuleringene og de kliniske nedsamplete data er gjort med en SVDkuttet med en block-circulant matrise. Det er mange likheter mellom en SVD og en fouriertransformasjon[11], der de minste singulærverdiene tilsvarer de frekvensene med lav amplitude i AIF. På grunn av formen på AIF, kan det forventes at små singulærverdier som oftest vil tilsvare høye frekvenser. I figur 5.5.1 vises effektspekteret til en residualfunksjon laget med parametre fra tabell 4.1.1. Plottet viser residualfunksjonen både med og uten trunkering, samt den underliggende støyfrie funksjonen. Etter en viss frekvens er det tydelig at den trunkerte minsker jevnt, med unntak av små oscillasjoner, mens den utrunkerte divergerer, og de slutter å følge hverandre. Siden disse løsningene ikke lenger følger hverandre, kan det diskuteres hvor mye informasjon som vinnes ved å sample disse høyere frekvensene. Kurvene divergerer ved en frekvens  $< 0.15\text{Hz}$ . Det kan også påpekes at regulariseringsparametrene funnet fra errorkurven (ligning 2.3.9) og gitt i tabell 4.1.2-4.1.4 ligger under denne frekvensen. Hvis all informasjon fra de høyere frekvensene forsvinner i regulariseringen, vil all frekvensinformasjonen innenfor dette kunne opptas med en samplingsfrekvens på  $0.3\text{Hz}$  i følge Nyquist's teorem[24]. Dette ville tilsvare en repetisjonstid på  $3.33\text{s}$ . Fra simuleringene med varierende repetisjonstid 4.1.13 er det mulig å se at den gjennomsnittlige CBF vil begynne å synke ved  $3.0\text{-}3.5\text{s}$ . Dette vil være litt avhengig av de underliggende verdiene for MTT og  $\beta$  (figur 4.1.14-4.1.15), ved kortere verdier av disse vil estimeringen begynne å synke rundt  $2.0\text{-}2.5\text{s}$ . Det er derimot uvisst hvor mye denne lille forskjellen vil bety for kliniske data. De kliniske nedsamplingene viser temmelig god korrespondans ved sammenligning av  $3.0\text{s}$  og  $1.5\text{s}$  repetisjonstid (figur 4.2.14). Det er derfor grunn til å tro at en repetisjonstid rundt  $3\text{s}$  kan være tilstrekkelig for estimering av perfusjon i hjernen.

Et viktig poeng å tenke på her er at frekvenser som er for høye til å samples ikke vil forsvinne, men foldes tilbake til lavere frekvenser. Dette fenomenet kalles aliasing og er nødvendig å være klar over dersom en sampler med lav tidsoppløsning. Dette ser derimot ikke til å gi særlig mye større effekt mellom overgangen fra  $1.5\text{s}$  til  $3.0\text{s}$  sampling.

Et av problemene med de raske EPI-sekvensene er generelt lav SNR. Dette gjelder spesielt SE-EPI, som viste seg problematisk å analysere på grunn av dette. En mulighet for høyere SNR er å kjøre en sekvens med lavere tidsoppløsning. Dette kan også by på muligheter til å lage flere snitt, dersom dette skulle være nødvendig. Det er vist både med simuleringer og nedsampling av kliniske data, at høyest mulig tidsoppløsning ikke nødvendigvis er det beste, selv om det i DSC er snakk om kortvarige signalendringer. Det er imidlertid viktig å påpeke at det i denne oppgaven er sett på problemstillingen fra et signal-teoretisk perspektiv. Endringer av tidsoppløsning kan også føre til endringer av styrken på signalet, og ha mer MR-relaterte effekter. Knutsson et al. [15] har gjort simuleringer på dette og kommet frem til en kortere optimal TR-tid. Den nevnte analysen ble derimot gjort på en annen måte, og viste også i denne studien kun en jevn nedgang av estimerte verdier.



**Figur 5.5.1:** Residualfunksjonen i fourierrommet. Den tykke svarte linjen representerer underliggende støyfri kurve. Den blå linjen representerer trunkert løsning, og den svarte tynne linjen er den utrunkerte. Det fremkommer av bildet hvordan de sistnevnte skiller lag ved en frekvens  $< 0.15\text{hz}$ .



## Kapittel 6

# Konklusjon

I denne oppgaven er det sammenlignet flere dekonvolusjonsmetoder med fundamentale forskjeller og vist hvordan de alle gir tilsvarende resultater både i simuleringer og i kliniske data. Det største problemet med dekonvolusjonen ligger ikke i valg av metode, men hvordan alle metodene fjerner informasjon fra signalet sammen med støyen i regulariseringsprosessen.

Simuleringer som er gjort, viser hvordan en dekonvolusjon i fourierrommet kan gi like bra, eller bedre stabilitet for beregninger enn matrisebaserte metoder. Fordelen med fourierbasert dekonvolusjon er rask prosesseringstid, i tillegg som den hantes lett med forsinkelser mellom AIF og vevsrespons. Det er også vist hvordan noen av de mer teoretisk avanserte metodene som endrer regulariseringsnivå etter parametre i vevsresponsen, kan bli ustabile som et direkte resultat av en varierende regulariseringsparameter.

Et viktig poeng for valg av metode er nettopp at den regulariserer alle signaler likt. Det er vist hvordan selv den enkle metoden med trunkering av singularverdier kan være ustabil for endringer av underliggende parametre i AIF, ettersom den regulariserer etter disse. En stabilitet for den type endringer er en nødvendig forutsettelse dersom det skal gjøres oppfølgingsstudier av pasienter. Dersom en slik metode skal brukes for dette, kan det diskuteres om ikke regulariseringsparameteren burde settes etter andre kriterier.

Det er også vist hvordan høye frekvenser i signalet mister sin signifikans i regulariseringsprosessen, nettopp fordi informasjon fra signalet forsvinner med støyen i denne prosessen. En lavere tidsoppløsning burde derfor være mulig i DSC-MRI, uten at det forekommer store endringer i de beregnede verdiene. Dette kan åpne for å bedre billedkvaliteten ved høyere SNR eller øke dekningsgraden av tumor i kreftpasienter.



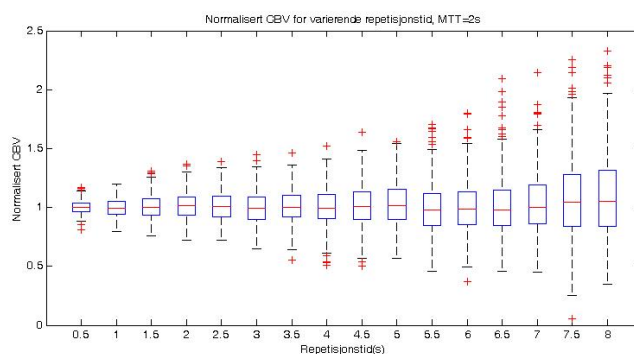


# Appendiks A

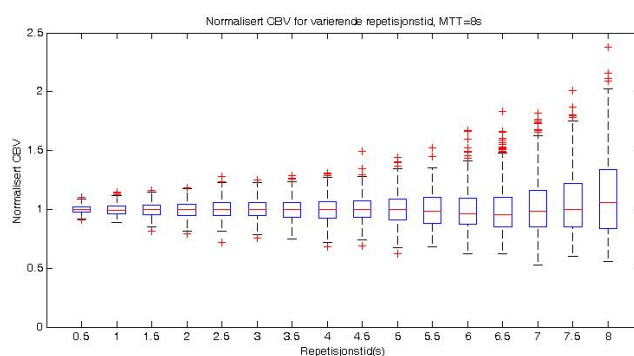
## A.1 Utvidede resultater

### A.1.1 Simuleringer av repetisjonstid med endring av MTT og $\beta$

Simuleringer av forskjellig tidsoppløsning. Tilhørende resultater av CBV og MTT med endring i MTT og  $\beta$ .

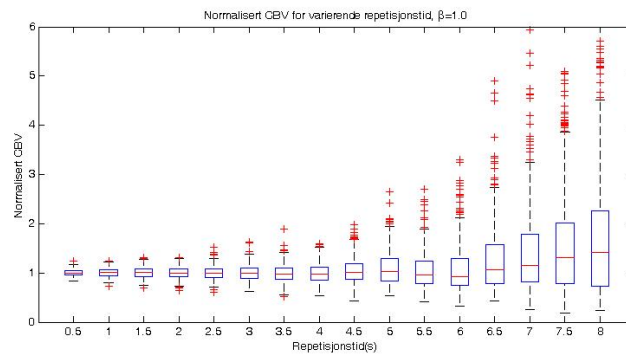


(a) Estimert CBV som funksjon av repetisjonstid med kortere MTT (2s).

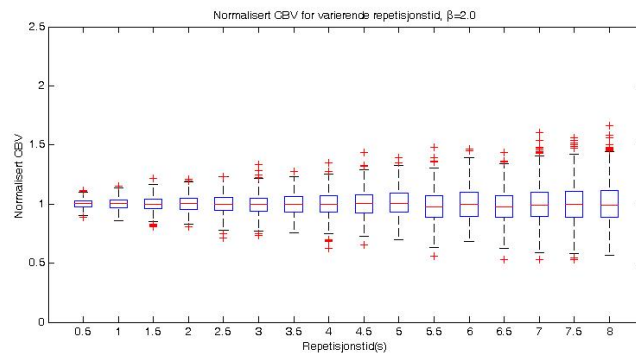


(b) Estimert CBV som funksjon av repetisjonstid med lengre MTT (8s).

**Figur A.1.1:** Simulerte CBV estimeringer av CBV ved økende repetisjonstid, effekten av endret MTT.

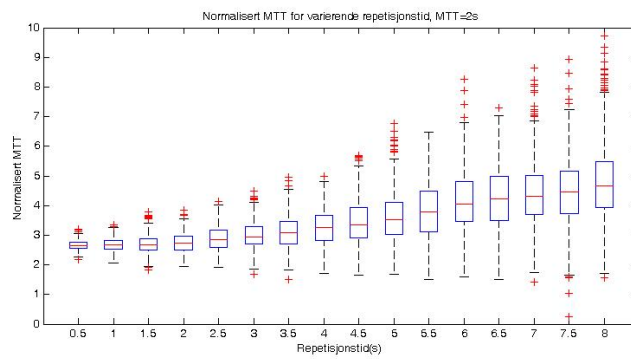


(a) Estimert CBV som funksjon av repetisjonstid med kortere  $\beta$  (1.0).

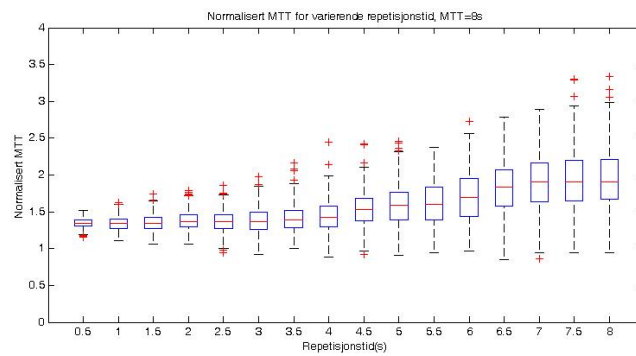


(b) Estimert CBV som funksjon av repetisjonstid med lengre  $\beta$  (2.0).

**Figur A.1.2:** Simulerte CBV estimeringer av CBV ved økende repetisjonstid, effekten av endret  $\beta$ .

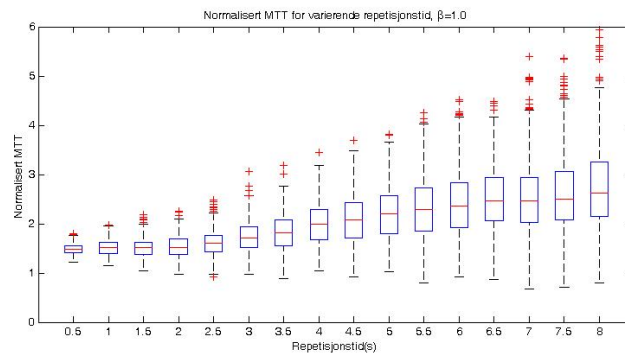


(a) Estimert MTT som funksjon av repetisjonstid med kortere MTT (2s).

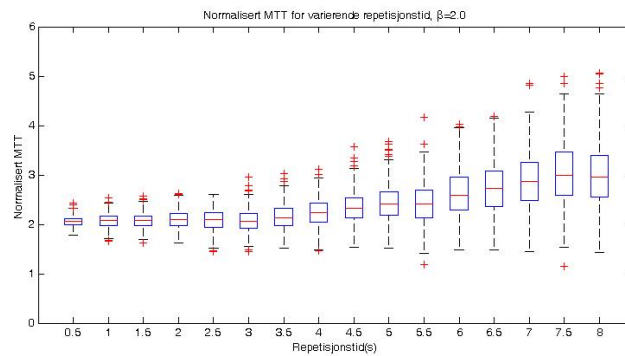


(b) Estimert MTT som funksjon av repetisjonstid med lengre MTT (8s).

**Figur A.1.3:** Simulerte MTT estimeringer av MTT ved økende repetisjonstid, effekten av endret MTT.



(a) Estimert MTT som funksjon av repetisjonstid med kortere  $\beta$  (1.0).

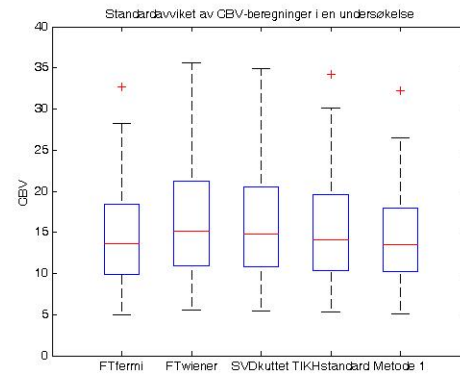
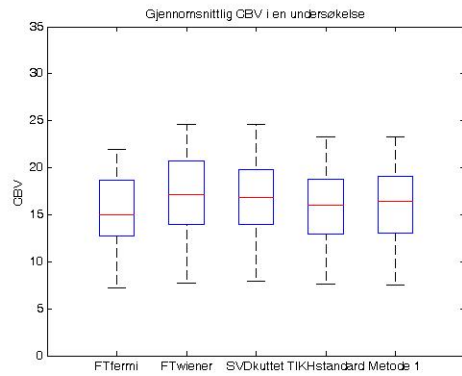


(b) Estimert MTT som funksjon av repetisjonstid med lengre  $\beta$  (2.0).

**Figur A.1.4:** Simulerte MTT estimeringer av MTT ved økende repetisjonstid, effekten av endret  $\beta$ .

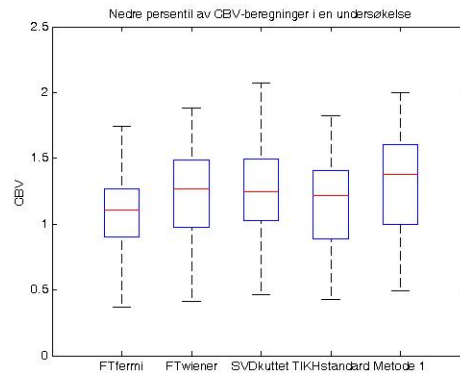
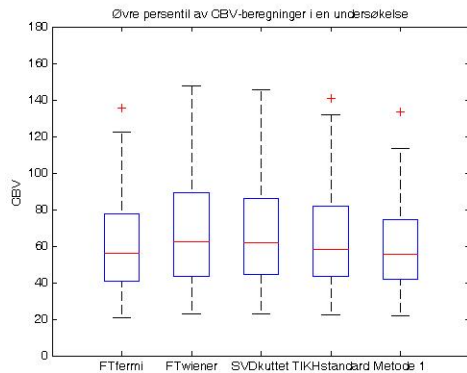
### A.1.2 Metode sammenligning - studie 1

Statistiske verdier fra studie 1. Tilhørende resultater for CBV og MTT.



(a) Gjennomsnittlig CBV i 56 undersøkelser.

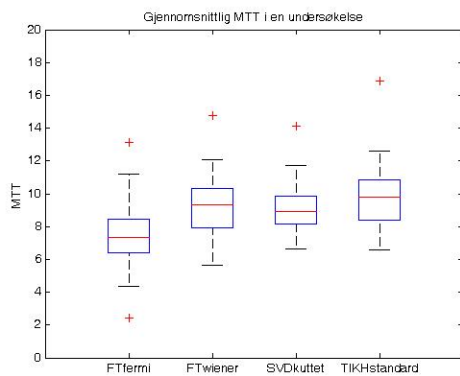
(b) Standardavviket i CBV i 56 undersøkelser.



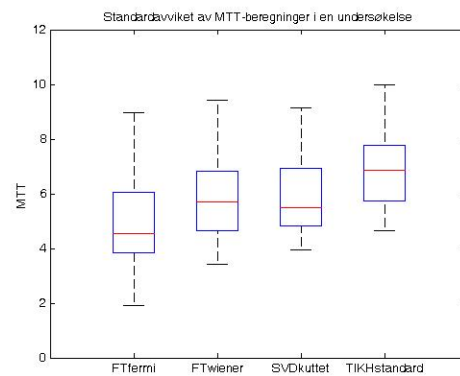
(c) Øvre persentil i CBV i 56 undersøkelser.

(d) Nedre persentil i CBV i 56 undersøkelser.

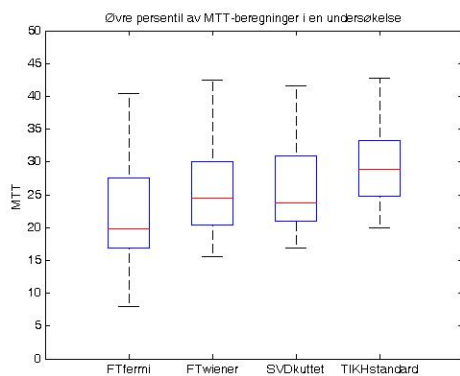
**Figur A.1.5:** Sammenligning av histogramverdier i CBV-beregning for forskjellige dekonvolusjonsmetoder.



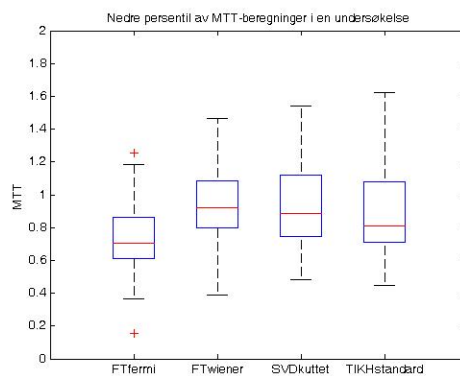
(a) Gjennomsnittlig MTT i 56 undersøkelser.



(b) Standardavviket i MTT i 56 undersøkelser.



(c) Øvre persentil i MTT i 56 undersøkelser.

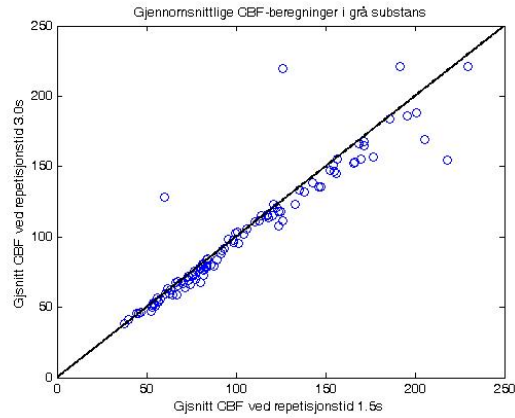


(d) Nedre persentil i MTT i 56 undersøkelser.

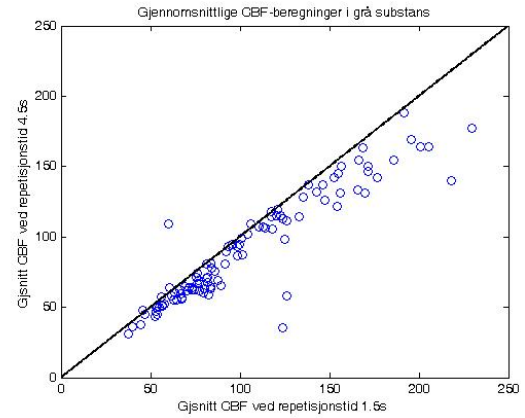
**Figur A.1.6:** Sammenligning av histogramverdier i MTT-beregning for forskjellige dekonvolusjonsmetoder.

### A.1.3 Nedsampling av tidsserier

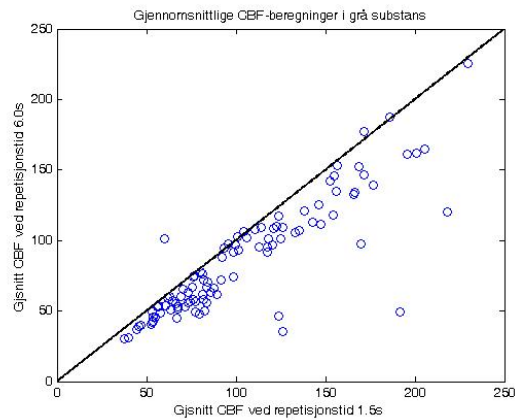
Vokselplott fra nedsamlete kliniske bilder. Tilhørende resultater i grå substans.



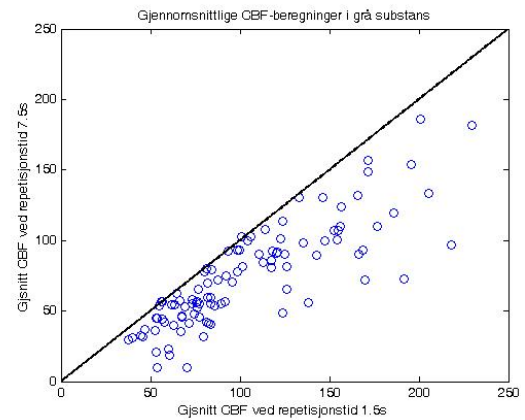
(a) Gjennomsnittlige verdier av CBF-beregninger for nedsampling til 3.0s mot referansen på 1.5s.



(b) Gjennomsnittlige verdier av CBF-beregninger for nedsampling til 4.5s mot referansen på 1.5s.

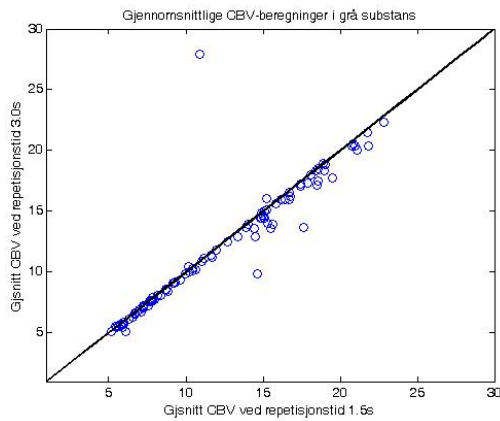


(c) Gjennomsnittlige verdier av CBF-beregninger for nedsampling til 6.0s mot referansen på 1.5s.

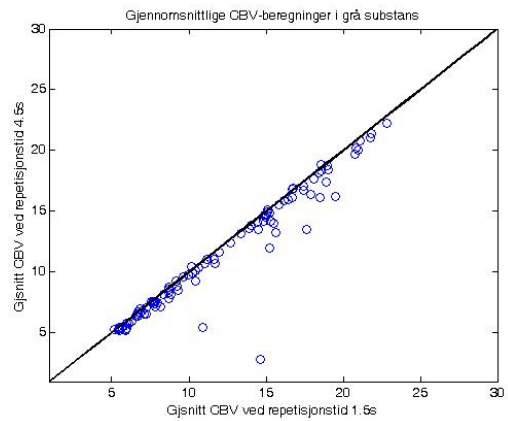


(d) Gjennomsnittlige verdier av CBF-beregninger for nedsampling til 7.5s mot referansen på 1.5s.

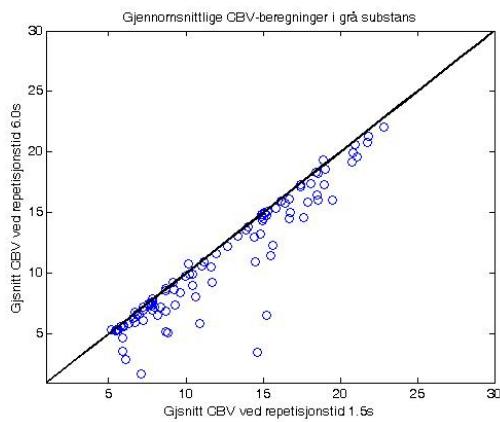
**Figur A.1.7:** Gjennomsnittlige verdier av CBF-beregninger fra grå substans i 101 pasienter ved varierende repetisjonstid.



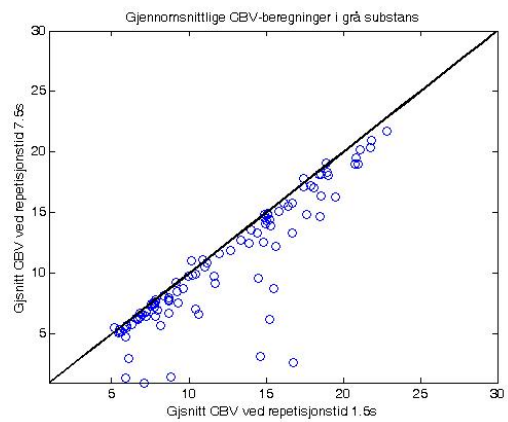
(a) Gjennomsnittlige verdier av CBV-beregninger for nedsampling til 3.0s mot referansen på 1.5s.



(b) Gjennomsnittlige verdier av CBV-beregninger for nedsampling til 4.5s mot referansen på 1.5s.



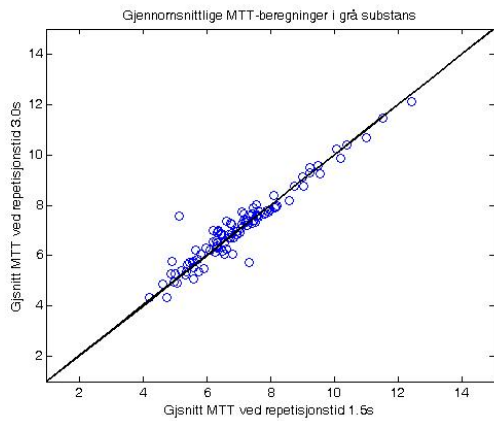
(c) Gjennomsnittlige verdier av CBV-beregninger for nedsampling til 6.0s mot referansen på 1.5s.



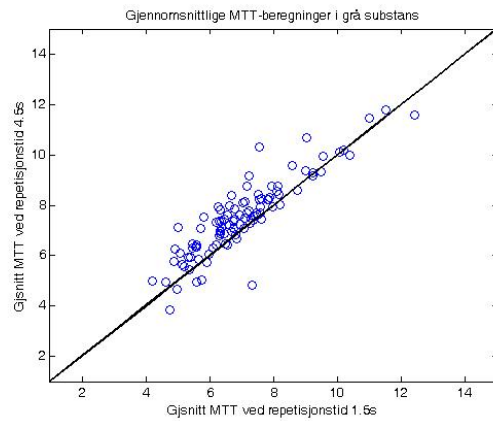
(d) Gjennomsnittlige verdier av CBV-beregninger for nedsampling til 7.5s mot referansen på 1.5s.

**Figur A.1.8:** Gjennomsnittlige verdier av CBV-beregninger fra grå substans i 101 pasienter ved varierende repetisjonstid.

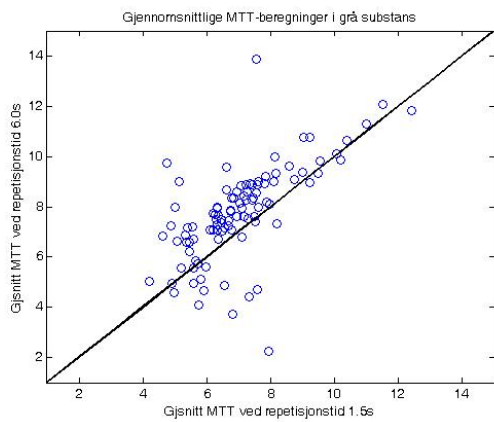




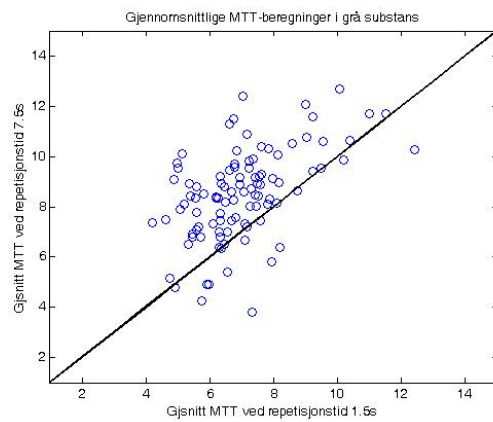
(a) Gjennomsnittlige verdier av MTT-beregninger for nedsampling til 3.0s mot referansen på 1.5s.



(b) Gjennomsnittlige verdier av MTT-beregninger for nedsampling til 4.5s mot referansen på 1.5s.



(c) Gjennomsnittlige verdier av MTT-beregninger for nedsampling til 6.0s mot referansen på 1.5s.



(d) Gjennomsnittlige verdier av MTT-beregninger for nedsampling til 7.5s mot referansen på 1.5s.

**Figur A.1.9:** Gjennomsnittlige verdier av MTT-beregninger fra grå substans i 101 pasienter ved varierende repetisjonstid.



## A.2 Matlab kode

Eksempler på hovedprogrammene som ble brukt i arbeidet. Grunnet mye testing ble programmene delt opp etter metode og funksjon.

### A.2.1 Simuleringer

#### A.2.1.1 Simuleringsprogram

```
%%% SIMULERINGSPROGRAM

%%% Dette programmet simulerer for forskjellig CBF-verdier. Programmene ble
%%% delt opp for simuleringer av endringer i andre parametre. Dette ble
%%% gjort fordi det ikke var forhåndsbestemt hvilke parametre som ville
%%% være aktuelt å simulere endringer av. En oppdeling lettet dermed
%%% arbeidet ved justeringer. Viser eksempelet for SVDkuttet eller
%%% SVDvektet.

%%PARAMETRE

%vevsrelaterte parametre
f_s = 10/(0.7*6000);
f = (1:1:15)*f_s; %CBF går fra 10-150ml/100g/min
MTT = 4; %Setter MTT til 4 sekund
cbv_real = MTT./60.*f; %reell cbv, trenger til skalering
snr_vev = 15;
snr_aif = 50;
%til gamma-funksjonen
alpha = 3.0; beta = 1.5;

%simuleringsavhengige parametre
s = 1/100; %setter god oppløsning på underliggende kurver
TR = 1.33; %ønsket tidsoppløsning
T = 80; %simuleringslengde
n = 500; %mengde simuleringer for hver verdi
l = length(f); %mengde forskjellige vevsverdier
t_fact=0.2; %trunkeringsfaktor
n_ft = 128; %antall punkter for fouriertransformasjon

metode_matrise = 'ts'; %alt: ts(tidsforskjøvet), bc, std
metode = 'kuttet'; %alt: kuttet, vektet

%% LAGER KURVER

%simulerer funksjoner, konvoluerer og ordner lengder
t = (0:s:T-s)';
ca = 20*(t.^alpha).* exp(-t./beta)/((alpha*beta)^alpha*exp(-alpha)); %aif
r = exp(-t./MTT); %eksponetiell residualfunksjon
c = conv(ca, r)*s; %vevsrespons
c = c(1:length(ca));
```

```

%ordner i matriser med dimensjon T*n
C_d = padarray(c, (n-1)*T, 'circular', 'post');
C_d = reshape(C_d, T,n);
CA = padarray(ca,(n-1)*T,'circular','post');
CA = reshape(CA,T,n);

%introduserer et tilfeldig skift, standardavvik 100, dvs 1 sekund
rand_number = abs(round(randn(1,n)*100));
for i =1:n
    CA(:,i) = circshift(CA(:,i),rand_number(i));
    C_d(:,i) = circshift(C_d(:,i),rand_number(i));
end

%skalierer vevsmatrisen med CBF
%dimensjonen blir nå T*n*1
C = zeros(length(t),n,1);
for i=1:l
    C(:, :, i) = f(i)*C_d;
end

%trunkerer signal og setter ny tid
C = C(1:TR/s:end, :, :);
CA = CA(1:TR/s:end, :);
t = t(1:TR/s:end);
T = length(CA(:,1));

%legger til støy,vevsignal trenger forskjellig støy etter cbf
noise = zeros(T,n,1);
for i=1:l
    noise(:, :, i) = max(squeeze(C(:,1,i)))/snr_vev*randn(T,n,1);
end
C = C+noise;
Noise = max(ca)/snr_aif*randn(T,n);
CA = CA+Noise;

%% ORDNER REGULARISERINGSPARAMETER TIL FOURIERDEKONVOLUSJON

%hente inn regulariseringsparameter fra regparameterkartet, hvilket kart
%jeg ønsker varierer med parameteroppsettet, først og fremst avhengig av
%SNR i vev
if TR == 2; sheet=7;
elseif TR ==0.67; sheet=8;
elseif snr_vev ==20; sheet=1;
elseif snr_vev ==15; sheet=2;
elseif snr_vev ==10; sheet=3;
elseif snr_vev ==5; sheet=5;
elseif snr_vev ==1000; sheet=6;
else error('nå har du rota med støyen');
end

reg_par_skjema = xlsread('reg_par.xlsx',sheet,'A1:K37');

```

```

%setter indeks på beta
beta_ind = reg_par_skjema(:,1);
beta_ind = abs(beta_ind-beta);
[dummy beta_ind] = min(beta_ind);

%setter indeks på snr i aif
snr_ind = reg_par_skjema(1,:);
snr_ind = abs(snr_ind-snr);
[dummy snr_ind] = min(snr_ind);

%setter regulariseringsparameter
reg_par = reg_par_skjema(beta_ind,snr_ind);
%}

%%% BEREGNING AV PARAMETRE

%opprettet matriser, hva jeg trenger er avhengig av metode
Flow = zeros(n,1); Delay = Flow; CBV = Flow; R_calc=zeros(T,n,1); CBV_uten = Flow;
reg_info=Flow; trunk_nr =Flow; trunkering=Flow; sigma_max=Flow; reg_corner=Flow;
sum_aif = Flow; Flow_uten = Flow;

%beregner parametre uten regularisering
for j=1:l
    for i=1:n
        CBV_uten(i,j) = trapz(C(:,i,j))/trapz(CA(:,i));
        R_calc(:,i,j) = ifft(fft(C(:,i,j))./fft(CA(:,i))));
        Flow_uten(i,j) = max(R_calc);
    end
end
%Skriver ut alle verdier til excel, middling og standardavvik beregnes der
filnavn = ['simuleringer\flow\uten_' parameter num2str(par) '.xlsx'];
xlswrite(filnavn,Flow_uten*4200,1);
xlswrite(filnavn,CBV_uten*70,2);

for j=1:l
    for i=1:n

        ca = squeeze(CA(:,i));
        c = squeeze(C(:,i,j));
        ca = matrix_mod(T, TR, ca); %temporal smoothing

        %velger tidsjustering
        if strcmp(metode_matrise, 'ts')
            A = tril(toeplitz(ca))*TR;
            c = padarray(c,10,'pre');
            c = c(1:T);
        elseif strcmp(metode_matrise,'bc')
            c = padarray(c,T,'post');
            ca = padarray(ca,T,'post');
            T = T*2;
            A = gallery('circul',ca);
            A=A';
        elseif strcmp(metode_matrise, 'std')
            A = tril(toeplitz(ca))*TR;

```

```

end

%dekomponerer
[U, S, V] = csvd(A);
D = zeros(T,1);
ind = find(S>t_fact*max(S));
D(ind) = 1./S(ind);
sigma_max(i,j) = S(1);

%alternativ for vektet trunkering
if strcmp(metode, 'vektet')
    for k=max(ind)+1:length(D)
        D(j) = 2*S(k)/(S(k).^2+(t_fact*max(S))^2);
    end
end

%Regner ut residuen*flow
X = U'*C;
Y = D.*X;
R_calc = V*Y;
[Flow(i,j),Delay_d] = max(R_calc);
CBV(i,j) = trapz(R_calc)*TR;
Delay(i,j) = (Delay_d)*TR;

end
end

filnavn = ['simuleringer\flow\vektet_' parameter num2str(par) '.xlsx'];
xlswrite(filnavn,Flow*4200,1);
xlswrite(filnavn,CBV*70,2);
xlswrite(filnavn,Delay,3);
xlswrite(filnavn,sigma_max,6);

```

### A.2.1.2 Regulariseringsparameterkart

```
%% REGULARISERINGSPARAMETERKART

%Dette programmet finner optimale regulariseringsparametre etter metoden
%til Kjølby et al. Bruker 500 simuleringer for å finne
%regulariseringsparameteren og midler over ti slike for å finne optimal
%regulariseringsparameter.
%Metoden gjøres bare for varierende beta og SNR i aif, for endring av
%andre parametre må den kjøres flere ganger.

skjema = zeros(37,11);
beta = 0.25:0.05:2; %parametre for betaparameter
SNR_aif = 10:10:100; %parametre for SNR i aif
reg_par_v = zeros(1,10); %midler over ti regulariseringsparametre

for h=1:length(SNR_aif)
    for i=1:length(beta)
        parfor v=1:10;
    }
clearvars -except reg_par_v v skjema beta i h SNR_aif snrvev snraif

%Vevsavhengige parametre
MTT = 4; %setter fast MTT
alpha = 3; %setter fast alpha, parameter til gamma-funksjonen
F = 50/(0.7*6000); %flow, tilsvarer 50ml/100g/min
SNR_vev = 15; %SNR i vev, må endres for forskjellige kart

%oppløsningsparametre
s = 1/100; %setter god underliggende oppløsning for konvolusjon
TR = 1.33; %Tidsoppløsning, må endres for forskjellige kart
T = 80; %simuleringslengde

n = 500; %antall simuleringer for en regulariseringsparameter

%Simulerer signaler, trunkerer og ordner lengder
t = (0:s:T-s)';
r = exp(-t./MTT);
ca = 20*(t.^alpha).* exp(-t./beta(i))./((alpha.*beta(i)).^alpha*exp(-alpha));
c = F*conv(ca, r)*s;
T = length(ca);
c = c(1:T);

%introduserer miniskift i kurver for å unngå trunkeringserror, satt som et
%random number med standardavvik 100, som blir 1sekund
%lager her matriser med 500 forskjellige funksjoner
C = padarray(c,(n-1)*T,'circular','post');
CA = padarray(ca,(n-1)*T,'circular','post');
C = reshape(C,T,n);
CA = reshape(CA,T,n);
rand_number = abs(round(randn(1,n)*100));
for ind =1:n
```

```

        CA(:,ind) = circshift(CA(:,ind),rand_number(ind));
        C(:,ind) = circshift(C(:,ind),rand_number(ind));
    end

    %trunkerer signal og ordner lengder
    C = C(1:TR/s:end,:);
    CA = CA(1:TR/s:end,:);
    T = length(CA(:,1));

    %legger til støy
    Noise = max(c)/SNR_vev*randn(T,n);
    C = C+Noise;
    Noise = max(ca)/SNR_aif(h)*randn(T,n);
    CA = CA+Noise;

    %Konverterer og setter frekvenser
    n_ft = 1024; %setter god oppløsning i fourierrommet
    f_r = fft(C,n_ft)./fft(CA,n_ft);
    fs=1/TR;
    ws = 2*pi/n_ft;
    wnorm = -pi:ws:pi-ws;
    wnorm = wnorm(1:n_ft);
    w = wnorm*fs;

    %finner errorkurven, og regulariserings/trunkerings-parameteren
    e = mean(real(f_r')) + std(real(f_r'));
    [minimum,ind] = min(abs(e));
    reg_par = w(ind+length(e)/2);

    reg_par_v(v) = reg_par;%midler over 10

        end
        %setter gjennomsnittligverdi i skjema
        skjema(i+1,h+1) = mean(reg_par_v);
    end

end

%leser ut skjema
xlswrite('reg_par.xlsx',skjema,1)

```



## A.2.2 Kliniske kart

Gjengir her programmene som ble brukt i arbeidet med kliniske data for bildene i studie 1. Sett fra studie 2 var ikke like standardisert og krevde litt modifisering av programmene.

### A.2.2.1 Signalkonvertering

Signalkonverteringen og generering av SNRkart.

```
%%%  SIGNALKONVERTERING

%%%  Dette programmet tar inn råbilder fra DSC-opptak, sorterer og
%%%  beregner kontrastbilder og SNRkart. Det anvendes en støyfiltrering
%%%  basert på otsu's metode.

%parametre
numfiles = 1040; %antall bilder
snitt = 13; %antall snitt
T = numfiles/snitt; %dynamisk lengde
oppl = 128; %oppløsning
im = cell(numfiles);
TE = 70.0*10^(-3);
TR = 1.33;%Tidsoppløsning
S = zeros(oppl,oppl,snitt,T);
C = zeros(oppl,oppl,snitt,T);
snr_kart = zeros(oppl,oppl,snitt);

signal_noise = [];
sailor_dir = 'C:\SAILORbackup080910\SAILOR\';

pasient = dir([sailor_dir '0*']);

for p=1:length(pasient)    %løkke for pasient
if p==5;continue;end      %skipper pasient nr 5, altfor dårlige bilder

und_path = strcat(sailor_dir, pasient(p).name,'\');
und_navn = dir([und_path '0*']);

for tid=1:length(und_navn); %løkke for undersøkelser

und_path = strcat(sailor_dir, pasient(p).name,'\');
und_navn = dir([und_path '0*']);

und_nr = str2double(und_navn(tid).name);
sekvens = dir([und_path und_navn(tid).name '\*']);

for n=1:length(sekvens) %sjekker alle mapper etter korrekt antall bilder
    bilder = dir([und_path und_navn(tid).name '\ ' sekvens(n).name '\ ' '*.dcm']);
    if length(bilder) == numfiles; break;end
```

```

end
if length(bilder)~=numfiles;continue;end

path([und_path und_navn(tid).name '\ ' sekvens(n).name '\ '],path)
sort_info = zeros(numfiles,2);

%Leser inn filer og sorteringskriteriene, disse går etter
%triggertime og slicelocation

for i=1:numfiles
    im{i} = dicomread(bilder(i).name);
    s = [bilder(i).name];
    info = dicominfo(s);
    sort_info(i,1) = info.TriggerTime;
    sort_info(i,2) = info.SliceLocation;
end

%sorterer etter snitt
[pert, pert_ind] = sort(sort_info(:,2));
sort_info = sort_info(pert_ind,:);
im = im(pert_ind);
%sorterer etter tid og reshaper
im = reshape(im,T,snitt);
sort_info = reshape(sort_info(:,1),T,snitt);
[pert, pert_ind] = sort(sort_info,1);
for i = 1:snitt
    im(:,i) = im(pert_ind(:,i),i);
end
for i=1:T
    for j=1:snitt
        S(:,j,i) = im{i,j};
    end
end
clear im;

%lager mapper for lagring
pasient_mappe = sprintf('pasient%d',p);
tid_mappe = ['tidspunkt' num2str(und_nr)];
mkdir('C:\sailor_perfusjon',pasient_mappe);
pasient_dir = ['C:\sailor_perfusjon\' pasient_mappe];
mkdir(pasient_dir, tid_mappe);
mkdir (fullfile(pasient_dir, tid_mappe), 'kontrast');
lagre_path = fullfile(pasient_dir, tid_mappe, 'kontrast\');

%signal konvertering
for k=1:snitt

    %finner støythreshold
    stoy_level = graythresh(squeeze(S(:,k,1)));
    noise_threshold = stoy_level*255;

```

```

for i=1:oppl
    for j=1:oppl

        if S(i,j,k,1) < noise_threshold
            C(i,j,k,:) = 0;
        else
            grsgn = mean(S(i,j,k,2:10)); %bruker 2:10 som
            %standard grunnsignal, ikke optimalt, men usikker
            %på hvordan jeg skulle gjort det ellers
            C(i,j,k,:) = -log(S(i,j,k,:)/grsgn)/TE;
            snr_kart(i,j,k) = max(S(i,j,k,:))/std(grsgn);
        end
    end
end

end

%flipper og roterer SNRkartet
snr_kart(:,:,k) = rot90(snr_kart(:,:,k));
snr_kart(:,:,k) = flipdim(snr_kart(:,:,k),2);

%tar bort dårlige verdier i snr-kartet
ind = snr_kart<0;
snr_kart(ind) = 0;
ind = isinf(snr_kart);
snr_kart(ind) = 0;
ind = isnan(snr_kart);
snr_kart(ind) = 0;

%lagrer
snr_kart_nii = make_nii(snr_kart);
C_nii = make_nii(C);
save_nii(C_nii, [lagre_path 'C.nii'])
save_nii(snr_kart_nii, [lagre_path 'snr_kart.nii'])

end
end

```

### A.2.2.2 Matrisedekonvolusjon

Generering av CBF-, CBV- og MTT-kart, viser eksempelet med matrisedekonvolusjon

```
%%%   PERFUSJONSBEREGNING VED TIKHONOV

%%%   Generering av CBF-, CBV- og MTT-kart. Pluss en hel del andre,
%%%   avhengig av metode. Dette programmet gjør matrisemetodene.
%%%   Det ble lagd alternative programmer for fourier grunnet
%%%   en del justeringer og diverse, som gjorde arbeidet lettere ved en
%%%   separasjon.

numfiles = 1040;
snitt = 13;
T = numfiles/snitt;
oppl = 128;
im = cell(numfiles);
TE = 70.0*10(-3);
TR = 1.33;%temporal oppløsning
sailor_dir = 'C:\sailor_perfusjon\';

%bestemmelse av metode
metode = 'tikh'; %alt: tikh og trunk
metode_matrise = 'ts'; %alt: ts(tidsforskjøvet), bc(blockcirculant),standard
metode_normering = 'firstderiv'; %alt: nonderiv, firstderiv

C = zeros(oppl,oppl,snitt,T);
Flow = zeros(oppl,oppl,snitt);
CBV = Flow;
Delay = Flow;
reg_par_kart = Flow;
reg_info = Flow;
lekkasje_kart = Flow;
R_calc = zeros(oppl,oppl,snitt,T);

pasient = dir([sailor_dir 'pasient*']);

for p=1:length(pasient)%løkke for pasienter
if p==5;continue;end %skipper pasient 5

pasient_mappe = sprintf('pasient%d',p);
tidspunkt = dir([sailor_dir '\' pasient_mappe '\' 'tidspunkt*']);

for tid=1:length(tidspunkt); %løkke for tidspunkt

%ordner litt for å få undersøkelsenr
tid_mappe = tidspunkt(tid).name;
if length(tid_mappe)==10
und_nr = str2double(tid_mappe(10));
elseif length(tid_mappe)==11
```

```

und_nr = str2double([tid_mappe(10) tid_mappe(11)]);
end
und_path = fullfile(sailor_dir, pasient_mappe, tid_mappe);

%loader kontrastbilder
C_nii = load_nii([und_path '\kontrast\C.nii']);
for k=1:snitt
    for t=1:T
        C(:,:,k,t) = C_nii.img(:,:,k,t);
    end
end

%Henter AIF med bredde, sjekker først om den finnes
a = exist(['AIF_sailor\' sprintf('AIF_pas%d',p) '_und' num2str(und_nr) '_dsc.txt'], 'file');
if a == 2
    AIF_file = fullfile('AIF_sailor',[sprintf('AIF_pas%d',p) '_und' num2str(und_nr) '_dsc.txt']);
else
    continue;
end
ca = textread(AIF_file,'%f');
beta = ca(1)/4.2;
ca = ca(2:end);

%finner snr i aif og arealet
snr = max(ca)/std(ca(2:10));
sum_ca = sum(ca)*TR;

%Temporal smoothing av aif
ca = matrix_mod(T, TR, ca);

%Lager standard matrise(nedre triangulær toeplitz-matrise), eller
%block-circulant matrise, finnes i matlabs matrise-galleri
if strcmp(metode_matrise, 'ts') || strcmp(metode_matrise, 'standard')
    A = tril(toeplitz(ca));
elseif strcmp(metode_matrise, 'bc')
    ca = padarray(ca,T,'post');
    A = gallery('circul',Ca);
    A=A';
    T=T*2;
end

%skiller her ut trunkering eller tikhonov

%%%TIKHONOV
if strcmp(metode, 'tikh')

    %Dekomponerer matrise, enten standard SVD eller generell SVD
    if strcmp('firstderiv', metode_normering)
        L = gallery('tridiag',T,0,-1,1);
        [U,sm,X] = cgsvd(A,L);
        sigma = sm(length(sm):-1:1,1)./sm(length(sm):-1:1,2);
        sigma_max = sigma(1);
    end
end

```

```

        sigma_min = sigma(length(sigma));
        kond_tall = sigma_max/sigma_min;
elseif strcmp('nonderiv', metode_normering)
    [U,sm,X] = csvd(A);
    sigma_max = sm(1);
    sigma_min = sm(length(sm));
    kond_tall = sigma_max/sigma_min;
end

%Lager lagrepath, litt varierende hvilke metoder jeg ønsker å kombinere
mkdir(und_path, 'tikhonov');
if strcmp(metode_matrise, 'ts') && strcmp('firstderiv', metode_normering)
    mkdir(und_path, 'tikhonov\firstderiv');
    lagre_path = fullfile(und_path, 'tikhonov\firstderiv', '\');
elseif strcmp(metode_matrise, 'standard') && strcmp('nonderiv', metode_normering)
    mkdir(und_path, 'tikhonov\nonderiv');
    mkdir(und_path, 'tikhonov\nonderiv\standard');
    lagre_path = fullfile(und_path, 'tikhonov\nonderiv\standard', '\');
elseif strcmp(metode_matrise, 'bc') && strcmp('nonderiv', metode_normering)
    mkdir(und_path, 'tikhonov\nonderiv');
    mkdir(und_path, 'tikhonov\nonderiv\bc');
    lagre_path = fullfile(und_path, 'tikhonov\nonderiv\bc', '\');
elseif strcmp(metode_matrise, 'ts') && strcmp('nonderiv', metode_normering)
    mkdir(und_path, 'tikhonov\nonderiv');
    mkdir(und_path, 'tikhonov\nonderiv\ts');
    lagre_path = fullfile(und_path, 'tikhonov\nonderiv\ts', '\');
end

%lagrer informasjon om aif og matrisen
csvwrite([lagre_path 'reg_info.txt'],[beta snr sigma_max kond_tall]);

for k=1:snitt
    for i=1:oppl
        for j=1:oppl
            c_d = squeeze(C(i,j,k,:));
            if any(c_d) == 0
                Flow(i,j,k)=0;
                CBV(i,j,k)=0;
                Delay(i,j,k)=0;
                R_calc(i,j,k,:) = 0;
                reg_par_kart(i,j,k) = 0;
                reg_info(i,j,k) = 0;
                lekkasje_kart(i,j,k) = 0;
            else
                if strcmp(metode_matrise, 'ts')
                    c_d = padarray(c_d,10,'pre');
                    c_d = c_d(1:T);
                elseif strcmp(metode_matrise, 'bc')
                    c_d = padarray(c_d,T/2,'post');
                end
                [R_calc(i,j,k,:),Flow(i,j,k),CBV(i,j,k),Delay(i,j,k), ...
                    reg_par_kart(i,j,k),reg_info(i,j,k),lekkasje_kart(i,j,k)] = ...
                    deconv_tikh(c_d,T,TR,U,sm,X,metode_matrise);

                %sender til P.C.Hansens l-kurve og tikhonov, en modifisert

```

```

%versjon
[reg_c, rho, eta, reg_param, reg_info] = l_curve_mod(U, sm, c_d);
[R_calc] = tikhonov(U, sm, X, c_d, reg_c);

reg_par_kart(i,j,k) = reg_c;
reg_info(i,j,k) = reg_info;

if strcmp(metode_matrise, 'ts')
    R_calc = circshift(R_calc, -10);
end
lekkasje_kart(i,j,k) = abs(mean(R_calc(T/2:T))...
    /std(R_calc(T/2:T)));
[Flow(i,j,k), Delay] = max(R_calc);
CBV(i,j,k) = trapz(R_calc)*TR;
Delay(i,j,k) = Delay*TR;

    end
end
end

%roterer matrise og flipper
Flow(:,:,k) = rot90(Flow(:,:,k));
CBV(:,:,k) = rot90(CBV(:,:,k));
Delay(:,:,k) = rot90(Delay(:,:,k));
reg_par_kart(:,:,k) = rot90(reg_par_kart(:,:,k));
reg_info(:,:,k) = rot90(reg_info(:,:,k));
lekkasje_kart(:,:,k) = rot90(lekkasje_kart(:,:,k));
Flow(:,:,k) = flipdim(Flow(:,:,k), 2);
CBV(:,:,k) = flipdim(CBV(:,:,k), 2);
Delay(:,:,k) = flipdim(Delay(:,:,k), 2);
reg_par_kart(:,:,k) = flipdim(reg_par_kart(:,:,k), 2);
reg_info(:,:,k) = flipdim(reg_info(:,:,k), 2);
lekkasje_kart(:,:,k) = flipdim(lekkasje_kart(:,:,k), 2);

end%end snitt

%legger på en ekstra sjekk for infinite og NaN, dropper i tillegg alt
%som er negativt og alt med forsinkelse over 20s eller under -10s, setter
%alt til null
ind = CBV<0;
CBV(ind)=0;
ind = Flow<0;
Flow(ind)=0;
ind = isinf(Flow);
Flow(ind)=0;
ind = isinf(CBV);
CBV(ind)=0;
ind = isnan(Flow);
Flow(ind)=0;
ind = isnan(CBV);
CBV(ind)=0;
ind = Delay>20;
Flow(ind)=0;
CBV(ind)=0;
Delay(ind)=0;

```

```

ind = Delay<-10;
Flow(ind)=0;
CBV(ind)=0;
Delay(ind)=0;
%}

%skalerer flow og cbv
Flow = Flow*0.7*6000;
CBV = CBV*70;

%lager nii-filer
Flow_nii = make_nii(Flow);
CBV_nii = make_nii(CBV);
Delay_nii = make_nii(Delay);
reg_par_kart_nii = make_nii(reg_par_kart);
reg_info_nii = make_nii(reg_info);
lekkasje_kart_nii = make_nii(lekkasje_kart);
Residue_nii = make_nii(R_calc);

%og lagrer
sub = [pasient_mappe '_' tid_mappe];
save_nii(Flow_nii, [lagre_path 'Flow_' sub '.nii'])
save_nii(CBV_nii, [lagre_path 'CBV_' sub '.nii'])
save_nii(Delay_nii, [lagre_path 'Delay_' sub '.nii'])
save_nii(Residue_nii, [lagre_path 'Residue_' sub '.nii'])
save_nii(reg_par_kart_nii, [lagre_path 'reg_par_kart_' sub '.nii'])
save_nii(reg_info_nii, [lagre_path 'reg_info_' sub '.nii'])
save_nii(lekkasje_kart_nii, [lagre_path 'lekkasje_kart_' sub '.nii'])

%%%FERDIG TIKHONOV

%%%TRUNKERING
elseif strcmp(metode, 'trunk')

%lager mapper, dropper block-circulant for trunkering
mkdir(und_path, 'trunkering');
if strcmp(metode, 'ts')
    mkdir(und_path, 'trunkering\ts');
    lagre_path = fullfile(und_path, 'trunkering\ts', '\');
elseif strcmp(metode, 'standard')
    mkdir(und_path, 'trunkering\standard');
    lagre_path = fullfile(und_path, 'trunkering\standard', '\');
end

%lager matrisen og dekomponerer den
A = tril(toeplitz(ca));
[U, SIGMA, V] = csvd(A);
D = zeros(T,1);
i = find(SIGMA>t_fact*max(SIGMA));
D(i) = 1./SIGMA(i);

info = [snr max(ca) SIGMA(1) length(i) sum(ca) D(max(i))];
csvwrite([lagre_path 'reg_info.txt'],info);

```



```

%regner gjennom
for k=1:snitt
    for i=1:oppl
        for j=1:oppl
            c_d = squeeze(C(i,j,k,:));
            if any(c_d) == 0
                Flow(i,j,k)=0;
                CBV(i,j,k)=0;
                Delay(i,j,k)=0;
                R_calc(i,j,k,:) = 0;
                lekkasje_kart(i,j,k) = 0;
            else
                if strcmp(metode, 'ts')
                    c_d = padarray(c_d,10,'pre');
                    c_d = c_d(1:T);
                end
                X = U'*c_d;
                Y = D.*X;
                R_calc = V*Y;

                [Flow_d,Delay_d] = max(R_calc);
                if strcmp(metode, 'ts')
                    R_calc = circshift(R_calc,-10);
                    Delay_d = (Delay_d-10);
                end
                %skalerer
                Flow(i,j,k) = Flow_d*0.7*6000;
                Delay(i,j,k) = Delay_d*TR;
                CBV(i,j,k) = trapz(R_calc)*TR*70;
                R_calc(i,j,k,:) = R_calc;
            end
        end
    end
end

%flipper og roterer
Flow(:,:,k) = rot90(Flow(:,:,k));
CBV(:,:,k) = rot90(CBV(:,:,k));
Delay(:,:,k) = rot90(Delay(:,:,k));
Flow(:,:,k) = flipdim(Flow(:,:,k),2);
CBV(:,:,k) = flipdim(CBV(:,:,k),2);
Delay(:,:,k) = flipdim(Delay(:,:,k),2);

end %end snitt

%kutter uønskede verdier
ind = CBV<0;
CBV(ind)=0;
ind = Flow<0;
Flow(ind)=0;
ind = isinf(Flow);
Flow(ind)=0;
ind = isinf(CBV);
CBV(ind)=0;
ind = isnan(Flow);

```

```

Flow(ind)=0;
ind = isnan(CBV);
CBV(ind)=0;
ind = Delay>20;
Flow(ind)=0;
CBV(ind)=0;
Delay(ind)=0;
ind = Delay<-10;
Flow(ind)=0;
CBV(ind)=0;
Delay(ind)=0;

%lager nii og lagrer
Flow_nii = make_nii(Flow);
CBV_nii = make_nii(CBV);
Delay_nii = make_nii(Delay);
sub = [pasient_mappe '_' tid_mappe];
save_nii(Flow_nii, [lagre_path 'Flow_' sub '.nii'])
save_nii(CBV_nii, [lagre_path 'CBV_' sub '.nii'])
save_nii(Delay_nii, [lagre_path 'Delay_' sub '.nii'])

%%%%FERDIG TRUNKERING

end%end metode
end %end undersøkelse
end %end pasient

```

# Referanser

- [1] A. Bjørnerud. The Physics of Magnetic Resonance Imaging. Kompendium for FYS-KJM4740, UiO., Mars 2008.
- [2] A. Bjørnerud, A. G. Sorensen, K. Mouridsen, and K. E. Emblem. T1- and t2-dominant extravasation correction in dsc-mri: Part i- theoretical considerations and implications for assessment of tumor hemodynamic properties. *J. Cereb Blood Flow*, 31:2041–2053, 2011.
- [3] M. L. Boas. *Mathematical Methods in the Physical Sciences*. John Wiley & Sons, Inc, 3rd edition, 2006.
- [4] J. L. Boxerman, K. M. Schmainda, and R. M. Weisskoff. Relative cerebral blood volum maps corrected for contrast agent extravasation significantly correlate with glioma tumor grade, whereas uncorrected maps do not. *Am J Neuroradiol*, 27:859–867, 2006.
- [5] R. N. Bracewell. *The Fourier Transform and Its Applications*. Mcgraw-Hill, Inc, 2nd edition, 1987.
- [6] F. Calamante, G. D. Gadian, and A. Connelly. Quantification of Bolus-Tracking MRI: Improved Characterization of the Tissue Residue Function Using Tikhonov Regularization. *Magn Reson Med*, 50:1237–1247, 2003.
- [7] G. T. Gobbel and J. R. Fike. A deconvolution method for evaluating indicator-dilution curves. *Phys Med Biol*, 39:1833–1854, 1994.
- [8] D.J. Griffiths. *Introduction to Quantum mechanics*. Pearson Education, Inc, 2nd edition, 1995.
- [9] M. Haacke, R. W. Brown, M. R. Thompson, and R. Venkatesan. *Magnetic Resonance Imaging; Physical Principles and Sequence Design*. John Wiley & Sons, Inc, 1999.
- [10] P. C. Hansen. Regularization tools: a matlab package for analysis and solution of ill-posed problems. *Num Algorithms*, 6:1–35, 1994.
- [11] P. C. Hansen. *Discrete Inverse Problems: Insight and Algorithms*. SIAM, 2010.
- [12] V.G. Kiselev. On the Theoretical Basis of Perfusion Measurements by Dynamic Susceptibility Contrast MRI. *Magn Reson Med*, 46:1113–1122, 2001.
- [13] B. F. Kjølbj. Theoretical aspects of Perfusion Measurements using Dynamic Susceptibility Contrast Magnetic Resonance Imaging, 2010.

- [14] B. F. Kjølbj, I.K. Mikkelsen, M. Pedersen, L. Østergaard, and V. G. Kiselev. Analysis of partial volum effects on arterial input functions using gradient echo: A simulation study. *Magn Reson Med*, 61:1300–1309, 2009.
- [15] L. Knutsson, F. Ståhlberg, and R. Wirestam. Aspects on the accuracy of cerebral perfusion parameters obtained by dynamic susceptibility contrast mri: a simulation study. *MRI*, 22:789–798, 2004.
- [16] L. Knutsson, F. Ståhlberg, and R. Wirestam. Absolute quantification of perfusion using dynamic susceptibility contrast MRI: pitfalls and possibilities. *Magn Reson Mater Phy*, 23:1–21, 2010.
- [17] M. Law, S. Oh, J. Babb, E. Wang, M. Inglese, D. Zagzag, E. A. Knopp, and G. Johnson. Low-Grade Gliomas: Dynamic Susceptibility-weighted Contrast-enhanced Perfusion MR Imaging - Prediction of Patient Clinical Response. *Radiology*, 238:658–667, 2006.
- [18] M. Law, R. Young, J. Babb, M. Rad, T. Sasaki, D. Zagzag, and G. Johnson. Comparing Perfusion Metrics Obtained from a Single Compartment Versus Pharmacokinetic Modelig Methods Using Dynamic Susceptibility Contrast-Enhanced Perfusion MR Imaging with Glioma Grade. *Am J Neuroradiol*, 27:1975–1982, 2006.
- [19] T. Lindstrøm. *Kalkulus*. Universitetsforlaget, 3rd edition, 2006.
- [20] H. Liu, Y. Pu, Y. Pu, L. Nickerson, T. Andrews, P. T. Fox, and J. Gao. Cerebral Blood Flow Measurement by Dynamic Contrast MRI Using Singular Value Decomposition With an Adaptive Threshold. *Magn Reson Med*, 42:167–172, 1999.
- [21] T. Lyche. Lecture Notes for Inf-Mat 4350. Kompendium for Inf-Mat 4350, UiO., October 2011.
- [22] P. Meier and K.L. Zierler. On the Theory of the Indicator-Dilution Method for Measurement of Blood Flow and Volum. *J. of Appl. Physiol*, 12:731–744, 1954.
- [23] V. Nagesh. Quantitative characterization of hemodynamic properties and vasculature dysfunction of high-grade gliomas. *NMR Biomed*, 20:566–577, 2007.
- [24] W. Press. *Numerical Recipes in C*. Cambridge University Press, 2nd edition, 1992.
- [25] M. Salluzzi, R. Frayne, and M. R. Smith. An alternative viewpoint of the similarities and differences of SVD and FT deconvolution algorithms used for quantitative MR perfusion studies. *Magn Reson Med*, 23:481–492, 2005.
- [26] M. R. Smith, H. Lu, and R. Frayne. Signal-to-Noise Ratio Effects in Quantitative Cerebral Perfusion Using Dynamic Susceptibility Contrast Agent. *Magn Reson Med*, 49:122–128, 2003.
- [27] M. R. Smith, H. LU, S. Trochet, and R. Frayne. Removing the effect of svd algorithmic artifacts present in quantitative mr perfusion studies. *Magn Reson Med*, 51:631–634, 2004.
- [28] G. N. Stewart. Researches on the Circulation Time and on the Influences Which Affect It: IV. The Output of the Heart. *J. Physiol.*, 22:159–183, 1897.

- [29] M. E. Valentinuzzi and Volachec E. M. Discrete deconvolution. *Med Biol Eng*, 13:123–125, 1975.
- [30] O. Wu, L. Østergaard, R. M. Weisskoff, T. Benner, B. R. Rosen, and A. G. Sorensen. Tracer Arrival Timing-Insensitive Technique for Estimating Flow in MR Perfusion-Weighted Imaging Using Singular Value Decomposition With a Block-Circulant Deconvolution Matrix. *Magn Reson Med*, 50:164–174, 2003.
- [31] K. L. Zierler. Theoretical Basis of Indicator-Dilution Methods For Measuring Flow and Volum. *Circ. Res.*, 10:393–407, 1962.
- [32] L. Østergaard, R. M. Weisskoff, A. D. Chesler, C. Gyldensted, and B. R. Rosen. High Resolution Measurement of Cerebral Blood Flow using Intravascular Tracer Bolus Passages. Part I: Mathematical Approach and Statistical Analysis. *Magn Reson Med*, 36:715–725, 1996.